



TESE DE DOUTORAMENTO

Radón residencial y riesgo de cáncer de pulmón en nunca fumadores.

Un estudio multicéntrico de casos y controles en el noroeste de España

María Torres Durán

PSIQUIATRÍA, RADIOLOXÍA E SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE DOUTORAMENTO EN SAÚDE PÚBLICA
FACULTADE DE MEDICINA E ODONTOLOXÍA

Santiago de Compostela
2015





TESE DE DOUTORAMENTO

Radón residencial y riesgo de cáncer de pulmón en nunca fumadores.

Un estudio multicéntrico de casos y controles en el noroeste de España

*Asdo*_____

María Torres Durán

PSIQUIATRÍA, RADIOLOXÍA E SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE DOUTORAMENTO EN SAÚDE PÚBLICA
FACULTADE DE MEDICINA E ODONTOLOXÍA

Santiago de Compostela
2015



Prof. Dr. Alberto Ruano Raviña,

Prof. Dr. Juan Miguel Barros Dios,

Dr. Alberto Fernández Villar,

como Directores da tese titulada:

Radón residencial y riesgo de cáncer de pulmón en nunca fumadores. Un estudio multicéntrico de casos y controles en el noroeste de España.

Pola presente **DECLARAMOS:**

Que a tese presentada por Dona María Torres Durán é idónea para ser presentada, de acordo co artigo 41 do *Regulamento de Estudos de Doutoramento*, pola modalidade de compendio de ARTIGOS, nos que o doutorando tivo participación no peso da investigación e a súa contribución foi decisiva para levar a cabo este traballo.

E que está en coñecemento dos coautores, tanto doutores como non doutores, participantes nos artigos, que ningún dos traballos reunidos nesta tese serán presentados por ningún deles noutra tese de Doutoramento, o que asino baixo a miña responsabilidade.

Santiago de Compostela, a ... de ... de 2015 .

Asdo: Alberto Ruano Raviña

Asdo: Juan Miguel Barros Dios

Asdo: Alberto Fernández Villar





A Esteban



Agradecimientos:

Quiero expresar mi gratitud a todas aquellas personas que me han ayudado en mi camino hasta aquí y que han hecho posible este trabajo.

A mi director, Prof. Dr. Alberto Ruano, por su generosidad, su dedicación, su permanente disponibilidad y su paciencia infinita. Por su estímulo constante y su confianza en mí; sin su ayuda esta tesis no habría podido hacerse realidad.

Al Prof. Dr. Juan Barros Dios, mi codirector, por su implicación en el proyecto, por su colaboración y consejos.

Al Dr. Alberto Fernández Villar, mi jefe y codirector, por su presencia en toda mi carrera profesional, desde su tutela y docencia en mi etapa de residente, a la confianza que ha ido depositando en mí a lo largo de estos años. Sin su insistencia, no me habría embarcado en un proyecto tan gratificante como este.

A mis compañeros del Servicio de Neumología por sus ánimos y su colaboración e interés en mi proyecto. Le agradezco especialmente a Juan Carlos Barros su apoyo en todos estos años y el haberme guiado hacia el DA1AT, que me apasiona. A mis compañeras de la Unidad, con las que tantas horas comparto, les agradezco el día a día, sobre todo, la complicidad y el trabajo en equipo.

A todos los investigadores del estudio LCRINS y a todos los pacientes que han participado en el estudio. Todos ellos son imprescindibles en este trabajo.

A mis amigos Carlos y Reyes, por su amistad sincera y por todo lo que compartimos. A mis niños, María y Miguel, que me contagian su risa y su energía. A Dunia, Marta, Carlos, Dani, Habtamu y a todos los demás: gracias por vuestra amistad.

A mi familia, especialmente a mis padres, que han trabajado muchísimo para que yo pudiera cumplir mi sueño de ser médico. A mi abuelo, que me enseñó cosas que nunca he olvidado. A mis hermanos: Sonia, por quererme tanto y estar siempre a mi lado y Jose, mi hermano

pequeño, que me ayuda a seguir pensando que un mundo mejor es posible. A mi sobrina Sonia, la niña de mis ojos, por transmitirme siempre su ilusión y su optimismo.

A mi marido, por estar siempre a mi lado y apoyarme incondicionalmente en todos mis proyectos y decisiones. Por creer en mí y convencerme de que puedo alcanzar mis objetivos. Por su capacidad de trabajo, su constancia y su perfeccionismo, que intento copiar sin éxito.



PRESENTACIÓN

La exposición a radón residencial constituye un factor de riesgo bien establecido para el desarrollo del cáncer de pulmón, tanto en individuos con historia de tabaquismo, en los que constituye el segundo factor de riesgo en importancia después del tabaco, como en nunca fumadores, aunque en este grupo la etiología de la enfermedad todavía es, en parte, desconocida. El cáncer de pulmón en nunca fumadores es la séptima causa de muerte por cáncer en el mundo. Sin embargo, la información disponible sobre la epidemiología y fisiopatología de la enfermedad en nunca fumadores es escasa. La exposición a radón residencial es uno de los factores de riesgo ambientales implicados en el desarrollo del cáncer de pulmón en nunca fumadores, junto con la exposición a otros carcinógenos conocidos como son el tabaquismo pasivo y las exposiciones a carcinógenos ocupacionales o las ocurridas en el propio domicilio.

Esta tesis pretende profundizar en el estudio del efecto de la exposición a radón residencial en el riesgo de cáncer de pulmón en nunca fumadores. La muestra poblacional en la que se basa esta investigación está constituida por una amplia mayoría de mujeres, debido al hecho de que se han incluido únicamente nunca fumadores. Este aspecto permitirá hacer un subanálisis de la relación entre la exposición a radón residencial y el riesgo de cáncer de pulmón en las mujeres. Este es un tema controvertido en la literatura ya que algunos autores sugieren que las mujeres nunca fumadoras podrían tener mayor riesgo de desarrollar la enfermedad al compararlas con los hombres nunca fumadores.

Esta tesis doctoral forma parte del proyecto “Factores de riesgo del cáncer de pulmón en nunca fumadores. Un estudio de casos y controles en el Noroeste de España”. Con frecuencia nos referimos a este proyecto con el nombre de su acrónimo en inglés “Lung cancer risk in never smokers” (LCRINS). El estudio pretende conocer cuáles son los

factores de riesgo del cáncer de pulmón en nunca fumadores y ha sido financiado de manera competitiva por la Xunta de Galicia (10CSA208057PR) en 2010. El protocolo y modelos de consentimiento informado han sido aprobados por el Comité Ético de Investigaciones Clínicas de Galicia con el número de registro 2010/295. El estudio tiene un diseño de casos y controles multicéntrico de base hospitalaria y la muestra se ha reclutado en el área de influencia de siete complejos hospitalarios públicos de Galicia (Ourense, Vigo, Santiago, A Coruña, Pontevedra, Lugo y Ferrol) y uno en Asturias (Hospital Central de Asturias).

Este trabajo está estructurado en siete capítulos. En la introducción se repasa la evidencia disponible respecto a la evolución histórica y las características clínicas y epidemiológicas del cáncer de pulmón en nunca fumadores y los factores de riesgo que se han relacionado con el desarrollo de la enfermedad. En el segundo se presenta la justificación y los objetivos (principal y específicos) que se han tratado de alcanzar en esta investigación. Los tres capítulos siguientes se corresponden con tres artículos ya publicados o aceptados para publicación en los que se recogen y analizan los resultados de esta investigación. El primero es una revisión sistemática de los artículos publicados hasta la actualidad sobre la relación entre exposición a radón residencial y cáncer de pulmón en nunca fumadores. En los dos siguientes se presentan resultados del estudio multicéntrico de casos y controles que se ha llevado a cabo.

En el primero de estos artículos se analiza el riesgo de cáncer de pulmón en relación con la exposición a radón residencial (también específicamente en las mujeres) y el posible efecto sinérgico entre radón y exposición a tabaquismo pasivo en el domicilio y en el segundo se analiza la influencia que la exposición a radón residencial puede tener en las características y presentación del cáncer de pulmón (tipo histológico y edad de presentación).

El penúltimo capítulo es una discusión, en la que se reflexiona sobre el método y los resultados obtenidos en esta tesis doctoral y, en el último, se recogen las conclusiones de este trabajo.

Nota: esta es una tesis por artículos en la que se presentan tres estudios publicados en revistas internacionales. El primer artículo es una revisión sistemática publicada en *Cancer Letters*, revista de primer cuartil, con un factor de impacto de 5,016 y que ocupa la posición 50/202 de las revistas de oncología en el Journal Citation Reports. El segundo artículo ha sido publicado en el *European Respiratory Journal*, revista oficial de la European Respiratory Society y que tiene un factor de impacto de 7,125, siendo por tanto una revista de primer decil, ocupando la posición 4/54 de las revistas de Sistema Respiratorio. Este artículo ha sido acompañado de un editorial y además ha sido seleccionado como texto para créditos de formación continuada de dicha sociedad. El tercer artículo ha sido aceptado para su publicación en el *International Journal of Radiation Biology*, con un factor de impacto de 1,837 y que ocupa la posición 3/33 (primer decil) entre las revistas de la categoría Nuclear Science and Technology.

La doctoranda ha participado activamente en otras dos publicaciones derivadas del proyecto LCRINS, como tercera autora en uno de los artículos, titulado: “*Leisure time activities related to carcinogen exposure and lung cancer risk in never smokers. A case-control study*”, que ha sido publicado en *Environmental Research*, revista con un factor de impacto de 3,951 y de primer decil, ocupando la posición 15/162 entre las revistas de Salud Pública, y como primera autora en el artículo titulado “*Alpha-1 antitrypsin Deficiency and lung cancer risk. A case-control study in never smokers*” que ha sido aceptado para publicación en *Journal of Thoracic Oncology*, revista de primer decil, que ocupa la posición 5/54 entre las revistas del sistema respiratorio, con un factor de impacto de 5,800. Ambos trabajos se presentan como anexos en esta tesis.



Resumen

El cáncer de pulmón (CP) constituye un grave problema de salud pública debido a dos aspectos de la enfermedad: su alta incidencia y elevada mortalidad. Aunque se sabe que el tabaco es el principal factor de riesgo para el desarrollo del CP, hasta un 25% de los casos a nivel mundial, con amplias variaciones geográficas y de género, se diagnostican en individuos nunca fumadores, lo que implica la existencia de otros factores de riesgo como el radón residencial, considerado actualmente el segundo factor de riesgo en fumadores y exfumadores y el primero en nunca fumadores. Se han realizado numerosas investigaciones sobre la influencia de la exposición a radón residencial en el riesgo de desarrollar CP pero son muy pocos los estudios realizados hasta la fecha en los que se hayan incluido exclusivamente nunca fumadores.

Nuestra investigación pretende analizar el riesgo de CP en nunca fumadores en una población con alta exposición a radón residencial. Para ello se diseñó un estudio multicéntrico de casos y controles, de base hospitalaria, en el que se incluyeron todos los casos de CP diagnosticados entre enero de 2011 y junio de 2013 en nunca fumadores en todos los centros participantes. Se analizó el riesgo de CP en relación con la concentración de radón en el domicilio, la posible sinergia entre radón y tabaquismo pasivo, medido como años de convivencia con fumadores, y la posible influencia de la exposición a radón en algunas características de la enfermedad: tipo histológico, edad de presentación y estadio al diagnóstico.

El resultado más relevante es la demostración de que las personas nunca fumadoras expuestas a concentraciones de radón residencial $\geq 200\text{Bq/m}^3$ tienen un riesgo estadísticamente significativo de desarrollar CP 2,2 veces superior frente a aquellos expuestos a $\leq 100\text{Bq/m}^3$. La convivencia con fumadores de 1 a 35 años incrementa este riesgo hasta 2,8 (IC95% 1,4 – 5,2).

Palabras clave: Cáncer de pulmón, nunca fumador, radón residencial, tabaquismo pasivo, carcinógenos.



Resumo

O cancro de pulmón (CP) constitúe un grave problema de saúde pública debido a dous aspectos da doenza: a súa alta incidencia e elevada mortalidade. Aínda que se sabe que o tabaco é o principal factor de risco para o desenvolvemento do CP, ata un 25% dos casos a nivel mundial, con grandes variacións xeográficas e de xénero, diagnosticanse en individuos nunca fumadores, o que implica a existencia doutros factores de risco como o radón residencial, considerado actualmente o segundo factor de risco en fumadores e exfumadores e o primeiro en nunca fumadores. Téñense realizado numerosas investigacións acerca da influencia da exposición a radón residencial no risco de desenvolver CP pero son moi poucos os estudos realizados ata a data nos que se incluíran exclusivamente nunca fumadores.

A nosa investigación pretende analizar o risco de CP en nunca fumadores nunha poboación con alta exposición a radón residencial. Para isto, deseñouse un estudo multicéntrico de casos e controis, de base hospitalaria, no que se incluíron todos os casos de CP diagnosticados entre xaneiro de 2011 e xuño de 2013 en nunca fumadores en todos os centros participantes. Analizouse o risco de CP en relación coa concentración de radón na vivenda, a posible sinerxía entre radón e tabaquismo pasivo, medido como anos de convivencia con fumadores, e a posible influencia da exposición a radón en algunhas características da doenza: tipo histolóxico, idade de presentación e estadio ó diagnóstico.

O resultado máis relevante é a demostración de que as persoas nunca fumadoras expostas a concentracións de radón residencial $\geq 200\text{Bq/m}^3$ teñen un risco estatisticamente significativo de desenvolver CP 2,2 veces superior que aqueles expostos a $\leq 100\text{Bq/m}^3$. A convivencia con fumadores de 1 a 35 anos incrementa este risco ata 2,8 (IC95% 1,4 – 5,2).

Palabras chave: Cancro de pulmón, nunca fumador, radón residencial, tabaquismo pasivo, carcinógenos.



Summary

Lung cancer (LC) is a major public health problem due to two aspects of the disease: high incidence and high mortality. Although it is known that tobacco smoke is the main risk factor for the development of lung cancer, up to 25% of cases worldwide, with wide geographical and gender variations, are diagnosed in never-smokers, implying the existence of other risk factors such as residential radon, currently considered the second risk factor for lung cancer in smokers and ex-smokers and the first in never smokers. Numerous studies have been published on the influence of exposure to residential radon in the risk for lung cancer but few studies to date have included only never smokers.

The objective of our investigation is to analyze the risk of lung cancer in never smokers in a prone radon area. We designed a multicentric, hospital-based, case-control study. We included all cases of lung cancer diagnosed in never smokers from January 2011 to June 2013 in all participant centres. We analyzed the risk of lung cancer and its relation with residential radon concentration, the possible synergic relation between residential radon and environmental tobacco smoke, measured as years living with a smoker, and the possible effect of radon exposure in some characteristics of the disease: histologic type, age at presentation and stage of tumor at the time of diagnosis.

The most relevant result is the demonstration that never smoker people exposed to residential radon concentration above 200Bq/m^3 have a statistically significant risk of lung cancer 2.2 folds higher than those exposed to $\leq 100\text{Bq/m}^3$. Living with a smoker for 1 to 35 years increases this risk to 2.8 (IC95% 1.4 – 5.2).

Key words: Lung cancer, never smoker, residential radon, environmental tobacco smoke, carcinogenic agent.



Glosario de abreviaturas

Bq: Bequerelios.

CP: Cáncer de pulmón.

CPNCP: Cáncer de pulmón no célula pequeña.

DNA: Ácido desoxirribonucleico.

EBR: Efectividad biológica reactiva.

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor.

IARC: International Agency for Research on Cancer.

LC: Lung cancer

LCRINS: Lung Cancer Risk in Never Smokers.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OR: Odds Ratio.

PAHs: Hidrocarburos aromáticos policíclicos.

TLE: Transferencia Lineal de Energía.

USEPA: United States Environmental Protection Agency.



Índice de publicaciones de la tesis:

1. **Torres-Durán M**, Barros-Dios JM, Fernández-Villar A, Ruano-Ravina A. Residential radon and lung cancer in never smokers. A systematic review. *Cancer Letters* 2014 Apr 1; 345:21-26. *FI* 2013:5,016. *Q1* (33/203)

<http://www.cancerletters.info/article/S0304-3835%2813%2900830-6/pdf>

2. **Torres-Durán M**. Ruano-Ravina A. Parente-Lamelas I. Leiro-Fernández V. Abal-Arca J. Montero-Martínez C. Pena-Alvarez C. Gonzalez-Barcala FJ. Castro-Añón O. Golpe-Gómez A. Martínez C. Mejuto-Martí MJ. Fernández-Villar A. Barros-Dios JM. Lung Cancer in Never Smokers: a case control study in a radon-prone area (Galicia, Spain). *Eur Respir J* 2014 Oct; 44(4):994-1001. *FI* 2013:7,125. *D1* (4/54)

<http://erj.ersjournals.com/content/44/4/994.full.pdf+html>

3. **María Torres-Durán**, Alberto Ruano-Ravina, Isaura Parente-Lamelas, Virginia Leiro-Fernandez, José Abal-Arca, Carmen Montero-Martínez, Carolina Pena-Alvarez, Olalla Castro-Añón, Antonio Golpe-Gómez, Cristina Martínez, Roxirys Guzmán-Taveras, María José Mejuto-Martí, Mariano Provencio, Alberto Fernández-Villar. Juan Miguel Barros Dios. Residential radon and lung cancer characteristics in never smokers. En prensa (Aceptado para publicación en *International Journal of Radiation Biology* 2015) *FI* 2013:1,837. *D1* (3/33)

<http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.3109/09553002.2015.1047985>

Publicaciones incluidas como anexos 4 y 5:

4. Ruano-Ravina A, García-Lavandeira JA, **Torres Durán M**, Prini-Guadalupe L, Parente-Lamelas I, Leiro-Fernández V, Montero-Martínez C, González-Barcala FJ, Golpe-Gomez A, Martínez C, Castro-Añón O, Mejuto-Martí MJ, Barros-Dios JM. Leisure time activities related to carcinogen exposure and lung cancer risk in never smokers. A case-control study. *Environmental Research* 2014 Jul; 132:33-37. *FI* 2013:3,951. *D1*(15/162)

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935114000747>

5. **María Torres-Durán**, Alberto Ruano-Ravina, Isaura Parente-Lamelas, José Abal-Arca, Virginia Leiro-Fernández, Carmen Montero-Martínez, Carolina Pena, Olalla Castro-Añón, Antonio Golpe-Gómez, Francisco J González-Barcala, Cristina Martínez, Rosirys Guzmán-Taveras, Mariano Provencio, María José Mejuto-Martí, Alberto Fernández-Villar, Juan Miguel Barros-Dios. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency and lung cancer risk. A case-control study in never smokers. En prensa, aceptado para publicación en Journal of Thoracic Oncology (2015). FI 2013: 5,800. *DI(5/54)*

No disponible online en el momento en que se redacta este documento.



Índice

1. Introducción	1
1.1 Epidemiología y evolución histórica del cáncer de pulmón	3
1.2 Características clínicas del cáncer de pulmón en nunca fumadores.....	5
1.3 Factores de riesgo para cáncer de pulmón en nunca fumadores	7
1.4 Factores de riesgo ambientales:.....	8
1.4.1 Tabaquismo pasivo	8
1.4.2 Exposición a radón residencial	9
1.4.3 Exposición a humos de combustión y otras exposiciones en el domicilio	10
1.4.4 Factores de riesgo ocupacionales	11
1.4.5 Enfermedades respiratorias previas	12
1.4.6 Dieta	13
1.4.7 Antecedentes familiares de cáncer	14
1.4.8 Factores de riesgo genéticos y moleculares.....	14
1.4.9 Factores hormonales y diferencias de género	18
1.5 Radón residencial. Un problema de salud pública en Galicia.....	19
1.5.1 Radón residencial y cáncer de pulmón. Estudios epidemiológicos.....	19
1.5.2 Radón y cáncer de pulmón en Galicia. Evidencia científica	21
1.5.3 Legislación y políticas de salud pública frente a exposición a radón residencial	23
1.5.4 Efectos biológicos de la exposición a radón.....	25
2. Justificación y objetivos	27
3. Sujetos y método	31
4. Radón residencial y cáncer de pulmón en nunca fumadores. Una revisión sistemática.....	37
5. Cáncer de pulmón en nunca fumadores:un estudio de casos y controles en Galicia	45
6. Radón residencial y características del cáncer de pulmón en nunca fumadores.....	55
7. Discusión.....	63
7.1 Discusión de la hipótesis a estudio y método.....	65
7.2 Discusión de resultados.....	66

7.3 Ventajas de la investigación.....	70
7.4 Limitaciones del estudio.....	71
8. Conclusiones.....	75
9. Bibliografía.....	79
10. Anexos.....	93
10.1 Anexo 1: Comité Ético	95
10.2 Anexo 2: Cuestionario	99
10.3 Anexo 3: Consentimiento informado.....	113
10.4 Anexo 4: Actividades de tiempo libre relacionadas con exposición a carcinógenos y riesgo de cáncer de pulmón en nunca fumadores: Un estudio de casos y controles.	117
10.5 Anexo 5: Déficit de Alfa1 antitripsina y riesgo de cáncer de pulmón. Un estudio de casos y controles en nunca fumadores.....	125





1. Introducción



1.1 Epidemiología y evolución histórica del cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón es actualmente un grave problema de salud pública en todo el mundo, tanto por la elevada incidencia como la gran letalidad de la enfermedad, cuya supervivencia prácticamente no se ha modificado en los últimos 30 años.

El cáncer de pulmón es una enfermedad multifactorial. El tabaco es el principal factor de riesgo para desarrollar la enfermedad y la mayoría de los casos aparecen en individuos fumadores o ex-fumadores. Se atribuyen al tabaco el 79% de todos los casos ocurridos en varones y un 47% en mujeres (1). Globalmente, entre un 10 y un 25% de los cánceres de pulmón se desarrollan en personas nunca fumadoras (2). Aunque a primera vista puede parecer un porcentaje bajo, dada la elevada incidencia y mortalidad de la enfermedad, si considerásemos como una entidad independiente el cáncer de pulmón en nunca fumadores, éste constituiría la séptima causa de muerte por cáncer a nivel mundial (3).

En España, según datos del Instituto Nacional de Estadística, el cáncer de pulmón ha supuesto 21.487 muertes en el año 2012 solo por detrás de la cardiopatía isquémica y de las enfermedades cerebrovasculares. Por géneros, este cáncer supuso 17.661 muertes en varones y 3.826 en mujeres, segunda y decimotercera causa de muerte para cada sexo respectivamente (4). Hay que destacar que en la última década, el número de muertes por cáncer pulmonar en mujeres españolas ha experimentado un aumento anual del 3-5%, debido al aumento reciente del consumo de tabaco en las mujeres españolas en las últimas 2-3 décadas..

El cáncer de pulmón era considerado una rareza en Europa y Estados Unidos (EEUU) antes de la introducción y promoción de los cigarrillos manufacturados. De hecho, en una publicación del año 1912 el carcinoma broncogénico fue descrito como una de las formas más raras de cáncer (*Alder. Primary malignant growths of the lungs*

and bronchi, 1912) y en 1914 la US Census Office certificó que de 52.420 muertes por cáncer sólo 371 eran debidas a cáncer de pulmón, lo que suponía el 0,7% del total (5).

Desde entonces las tasas de incidencia y, paralelamente, de mortalidad se fueron incrementando exponencialmente hasta finales del siglo XX, en relación con la extensión del hábito de fumar y siguiendo además las tendencias sociales del tabaquismo como, por ejemplo, la incorporación de la mujer al hábito de fumar, que aumentó de manera drástica en la segunda mitad del siglo XX y ha ido seguida de un incremento en las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de pulmón en mujeres.

Este hecho se ha visto reflejado también en diferencias en la evolución temporal de las tasas de mortalidad por cáncer de pulmón en hombres y mujeres. Así, por ejemplo, en el año 2011 en EEUU se diagnosticaron 115.060 casos de cáncer de pulmón en hombres y 106.070 en mujeres. El número de muertes por cáncer de pulmón en el mismo año en EEUU fue de 84.600 hombres y 71.340 en mujeres. En hombres, esto representa un continuo descenso en incidencia y mortalidad tras el pico alcanzado en la década de los 80. Desde 1990 a 2007, la mortalidad por cáncer de pulmón en varones se redujo en casi un 28% en ese país. En mujeres, las tasas de cáncer de pulmón comenzaron a incrementarse en 1965, y sólo en los últimos años (en la década de los 2000) se ha producido un discreto descenso del 2%. La mortalidad por cáncer de pulmón en mujeres se ha incrementado un 6,3% en comparación con 1990 (6). Existen importantes diferencias en distintos países debido fundamentalmente a los distintos momentos de penetración del tabaco. Así, mientras en EEUU la mortalidad por cáncer de pulmón en mujeres superó a la de cáncer de mama en 1987, en España, la mortalidad por cáncer de pulmón en mujeres aún supone un bajo porcentaje de todas las muertes por cáncer en el sexo femenino a pesar del aumento constante de los últimos años.

Se han observado diferencias raciales y socioeconómicas en la incidencia del cáncer de pulmón. Así por ejemplo en EEUU las tasas de incidencia y mortalidad son mayores en caucásicos y afroamericanos que en otros grupos étnicos. También la edad y la localización geográfica son factores importantes (6) y existen variaciones a nivel global.

Las tasas de supervivencia prácticamente no se han modificado en los últimos 30

años, a pesar de los avances en el conocimiento científico. Según los datos del estudio Eurocare V, publicado recientemente (7), la supervivencia media a los 5 años del diagnóstico del cáncer pulmonar en Europa es del 13,0% (95%CI: 12,9-13,1), con pequeñas diferencias geográficas que van desde el 9,0% (8,8 – 9,1) en Reino Unido al 14,8% (14,6-14,9) en Europa Central. La supervivencia media en España es del 10,7% (95%CI: 10,2–11,2).

Todos los datos epidemiológicos anteriores se refieren globalmente al cáncer de pulmón sin tener en cuenta el consumo de tabaco. Dada la gran influencia del tabaco en el desarrollo del cáncer de pulmón dichos datos incluyen mayoritariamente fumadores y exfumadores y apenas hay conocimiento acerca de la epidemiología del cáncer de pulmón en nunca fumadores.

1.2 Características clínicas del cáncer de pulmón en nunca fumadores

El tabaco es el factor de riesgo más importante del cáncer de pulmón y, de hecho, la inmensa mayoría de estudios epidemiológicos en esta enfermedad se han centrado en población fumadora y exfumadora, ya que esos grupos constituyen un elevado porcentaje de los afectados. El cáncer de pulmón en nunca fumadores no se convirtió en un área de interés hasta las últimas décadas y según algunos autores su frecuencia se estaría incrementando debido, por ejemplo, a la implementación de programas dirigidos a la prevención y abandono del tabaquismo (3,8).

Hasta el 25% de todos los casos de cáncer de pulmón a nivel mundial se desarrollan en nunca fumadores (15% en hombres y 53% en mujeres) aunque existen grandes variaciones en estos porcentajes dependiendo del área geográfica estudiada (9). La incidencia de cáncer en nunca fumadores es mayor en Asia que en Europa, fundamentalmente por la relativamente alta incidencia de esta enfermedad en mujeres chinas nunca fumadoras por sus condiciones de vida y cocinado de alimentos.

Se define como “nunca fumador” a un individuo que ha fumado menos de 100 cigarrillos durante toda su vida o menos de un cigarrillo al día durante un período máximo de 6 meses. “Exfumador” sería aquel que ha dejado de fumar hace más de 12 meses y “fumador” es el que mantiene el hábito de fumar o lo ha abandonado en los

últimos 12 meses (3).

Numerosos estudios han abordado los aspectos diferenciales en la presentación clínico-patológica del cáncer de pulmón en nunca fumadores en comparación con fumadores. Son muchos los autores que consideran que las diferencias observadas justifican la consideración del cáncer de pulmón en nunca fumadores como una entidad propia, diferente del cáncer de pulmón en fumadores (3,8,13,14).

Un dato constante en todas las series publicadas de cáncer de pulmón en nunca fumadores es el predominio de mujeres frente a hombres y la elevada frecuencia de adenocarcinomas (13,15). El hecho de que, entre nunca fumadores, el número de mujeres diagnosticadas de cáncer de pulmón supere al número de hombres no implica necesariamente un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad sino que podría reflejar el hecho de que el número de mujeres nunca fumadoras es mucho mayor que el de hombres, especialmente a partir de una determinada edad (16).

En las últimas décadas se ha producido un aumento global en la frecuencia de adenocarcinomas y, paralelamente, un descenso en el número de carcinomas escamosos. En nunca fumadores y en mujeres el predominio de adenocarcinomas es más evidente, representando en algunas series más del 70% de los casos frente a aproximadamente un 40% entre fumadores (8,17,18). Esto podría deberse al paso paulatino de tabaco negro a tabaco rubio y al descenso en la cantidad de nicotina, que produce caladas más profundas y tumores más periféricos como el adenocarcinoma frente a tumores más propios de bronquios principales o de zonas centrales como el carcinoma epidermoide.

Este cambio en la histología del cáncer de pulmón se ha estudiado sobre todo en fumadores, y se han generado hipótesis acerca de los cambios que se han producido en las características de los cigarrillos que podrían conllevar modificaciones en las dosis de carcinógenos inhalados y en el patrón de deposición en los pulmones (19). En las últimas décadas ha aumentado el volumen de inhalación, lo que podría haber contribuido a aumentar la deposición de partículas en las vías aéreas más periféricas y alvéolos. Se han incrementado los niveles de nitratos, lo que aumenta la combustión del humo del tabaco y la formación de nitrosaminas. Esta hipótesis también es válida para

nunca fumadores expuestos a humo del tabaco (tabaquismo pasivo).

Otro aspecto del cáncer de pulmón en el que se ha planteado la existencia de diferencias entre fumadores y nunca fumadores es la supervivencia. Así, en varios estudios se ha observado una mayor supervivencia en nunca fumadores con cáncer de pulmón no célula pequeña (NSCLC) comparado con fumadores y/o exfumadores (13,20), si bien algún otro autor no ha encontrado diferencias en cuanto a supervivencia (21). En un estudio retrospectivo realizado en Galicia y publicado recientemente no se observaron diferencias en cuanto a supervivencia entre fumadores y nunca fumadores (15).

Con respecto a la edad al diagnóstico se han publicado datos contradictorios, de manera que mientras algunos autores han observado una tendencia a la presentación del cáncer de pulmón a edades más tardías en nunca fumadores, otros lo encuentran en edades más precoces o no encuentran diferencias significativas. Así, por ejemplo, en estudios realizados en Europa (Francia) existe una tendencia a diagnosticar el cáncer de pulmón en nunca fumadores en pacientes de edad avanzada (22,23) mientras que en estudios procedentes de Asia la edad al diagnóstico fue menor en nunca fumadores que en pacientes con historia de tabaquismo (13,17).

En general, el cáncer de pulmón se diagnostica en estadios avanzados pero algunos estudios sugieren que en individuos nunca fumadores el retraso diagnóstico podría ser aún mayor y esto se podría atribuir al hecho de que el cáncer de pulmón ha sido considerado una enfermedad asociada al tabaco, por lo que la hipótesis diagnóstica del médico sobre un posible cáncer pulmonar puede ser más improbable para un nunca fumador (13,24). Además, los fumadores suelen asociar comorbilidades que con frecuencia implican un seguimiento médico (clínico y radiológico) más estrecho. Sin embargo, otros autores no han encontrado diferencias en cuanto al estadio al diagnóstico (20).

1.3 Factores de riesgo para cáncer de pulmón en nunca fumadores

El tabaco es el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de pulmón, con un riesgo entre 10 y 20 veces superior en fumadores que en nunca fumadores. Por ello,

el tabaco ha centrado la atención del mundo científico desde mediados del siglo XX hasta la actualidad, con la intención de conocer el mecanismo carcinogénico del humo del tabaco y, en las últimas décadas, tanto la comunidad científica como las autoridades sanitarias han puesto especial énfasis en medidas encaminadas al abandono del hábito tabáquico entre fumadores, así como en políticas de prevención para evitar que, especialmente los más jóvenes, se inicien en el hábito de fumar.

Paralelamente, ha habido un interés creciente en el cáncer de pulmón en nunca fumadores, que actualmente podría suponer hasta un 25% de todos los casos de cáncer de pulmón a nivel mundial, con amplias variaciones de género y de localización geográfica. El cáncer de pulmón es una enfermedad multifactorial, donde además del tabaco participan radón residencial, polución ambiental, antecedentes familiares de cáncer, ocupación y enfermedades respiratorias previas (25).

1.4 Factores de riesgo ambientales:

1.4.1 Tabaquismo pasivo

La relación causa-efecto bien conocida entre tabaco y cáncer de pulmón en fumadores y exfumadores llevó a los científicos a analizar si existía esta asociación entre la exposición ambiental a humo de tabaco y cáncer pulmonar. La exposición a humo ambiental del tabaco es el resultado de inhalar la corriente principal exhalada por el fumador y la corriente secundaria procedente del extremo distal del cigarrillo. La corriente secundaria (*secondstream smoke*) es el principal componente del tabaquismo pasivo y, aunque diluida en el aire, contiene las mismas sustancias tóxicas y carcinógenos que son inhalados por el fumador, aunque pueden variar las proporciones de los diferentes carcinógenos (26). Aunque la dosis de carcinógenos en fumadores pasivos es mucho menor que en fumadores, en orina de expuestos a humo del tabaco se detectan metabolitos urinarios de carcinógenos específicos del tabaco (27).

En 1992 la Environmental Protection Agency de Estados Unidos (USEPA), en un metaanálisis de 30 estudios, concluyó que el tabaquismo pasivo estaba asociado causalmente con el cáncer de pulmón contribuyendo a unas 3.000 muertes anuales en EEUU (28). Análisis posteriores han confirmado estos datos, concluyendo que el efecto

de estar expuesto a humo ambiental del tabaco, por tener un cónyuge fumador y por exposición en el lugar de trabajo, se asocian con un exceso de riesgo de cáncer de pulmón del 20-25% (29). Basándose en estos resultados, la USEPA y la International Agency for Research on Cancer (IARC) han designado oficialmente el tabaquismo pasivo como un carcinógeno humano (26,30). No obstante, la evidencia disponible indica que el tabaquismo pasivo es un carcinógeno relativamente débil y la gran mayoría de los casos de cáncer de pulmón en nunca fumadores no pueden ser explicados únicamente por la exposición al humo ambiental del tabaco.

1.4.2 Exposición a radón residencial

El radón es un gas noble, ubicuo, incoloro, inodoro e insípido que se origina durante el proceso de desintegración del uranio 238. El radón 222, que es el isótopo de radón más frecuente en la naturaleza emite radiación alfa y son dos descendientes de su cadena de semidesintegración, Polonio-218 y Polonio-214, los que verdaderamente suponen un problema para la salud por tener una vida media de 3 minutos y menos de 1 segundo, respectivamente. Estos descendientes del radón emiten en su descomposición radiación alfa, que impacta con las células del epitelio pulmonar. La inhalación prolongada de esos descendientes del radón de vida media corta puede producir finalmente cáncer de pulmón.

Los estudios iniciales que permitieron asociar el radón con la aparición de cáncer de pulmón se realizaron en mineros de diversos minerales y en diferentes localizaciones geográficas (31-34). Las primeras investigaciones sobre cáncer de pulmón y radón residencial comenzaron a realizarse a finales de los 80 y en la década de los 90. Todos son estudios de casos y controles y tienen un método similar, a pesar de lo cual los resultados han sido muy heterogéneos, si bien la mayoría de los trabajos han puesto de manifiesto un aumento del riesgo de cáncer de pulmón en relación con la exposición a radón residencial. Estos resultados se han visto claramente influenciados por la zona en la que se ha llevado a cabo la investigación, de manera que en áreas geográficas con concentraciones elevadas de radón residencial se ha encontrado con frecuencia un mayor efecto que en los estudios realizados en zonas con bajas concentraciones de radón (35).

Aunque se han realizado numerosos estudios, la gran mayoría de ellos no se han centrado en nunca fumadores, e incluyen fundamentalmente fumadores y exfumadores. Cabe destacar dos grandes *pooling studies*, el europeo (36) y el americano (37), que incluyeron un número significativo de casos y controles nunca fumadores procedentes de estudios de casos y controles cuyo objetivo primordial no era analizar exclusivamente el efecto del radón residencial en los nunca fumadores.

Hasta el momento son pocos los estudios que han incluido exclusivamente nunca fumadores (38-40); siendo este grupo de individuos en el que se va a centrar esta tesis doctoral.

1.4.3 Exposición a humos de combustión y otras exposiciones en el domicilio

La exposición a humos procedentes de la combustión de aceites de cocinar así como de la combustión del carbón utilizado tanto para cocinar como para calentar las viviendas ha sido estudiado ampliamente en algunos grupos étnicos y localizaciones geográficas como, por ejemplo, entre mujeres chinas, dada la elevada frecuencia de cáncer de pulmón en mujeres nunca fumadoras en ese país. Así, en un estudio de casos y controles que incluyó 672 mujeres con cáncer de pulmón y 735 controles sanas, la exposición a humo de aceite de colza se asoció con un incremento del riesgo de cáncer de pulmón ($RR = 2,6$; $95\%CI = 1,3 - 5,1$) (41). Estos datos fueron confirmados en otros estudios de casos y controles revisados globalmente por Subramanian et al en un trabajo publicado en el año 2007 (42).

Las sustancias volátiles generadas de los aceites utilizados para cocinar han demostrado ser mutagénicas y contienen hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs), así como aldehídos y otros mutágenos. Esto es especialmente relevante en viviendas no dotadas de sistemas eficaces de extracción de humos.

En estas viviendas, sin ventilación adecuada, también la combustión de carbón para calentar la vivienda y para cocinar se ha asociado con un aumento de la frecuencia de cáncer de pulmón, especialmente en mujeres. Se ha establecido una correlación significativa entre la concentración de benzopireno en el interior de la vivienda y una alta mortalidad por cáncer de pulmón, fundamentalmente por adenocarcinoma (43).

Un estudio multicéntrico, de casos y controles, publicado recientemente por el grupo de radón de la Universidad de Santiago de Compostela ha establecido una posible relación entre actividades de tiempo libre que conllevan exposición a carcinógenos, tales como pueden ser bricolaje, restauración de muebles, pintura, modelismo y riesgo de cáncer de pulmón en individuos nunca fumadores. Se encontró una $OR = 1,43$ (95%CI: 0,78-2,61) para individuos expuestos a estas sustancias, que aumentaba a 2,21 (95%CI: 0,93-5,27) en los individuos que habían realizado estas actividades durante al menos diez años (44).

1.4.4 Factores de riesgo ocupacionales

El cáncer de pulmón es de los tumores más frecuentemente asociados a la exposición a tóxicos ocupacionales. La IARC reconoce numerosos carcinógenos pulmonares, de los cuales, el asbesto, la sílice, el radón, los hidrocarburos aromáticos policíclicos y ciertos metales pesados (arsénico, cromo, cadmio) son los mejor establecidos (45). La lista de carcinógenos pulmonares evoluciona constantemente. En la tabla 1 se recogen algunos de los carcinógenos ocupacionales y las profesiones u ocupaciones consideradas de riesgo por exposición a estas sustancias.

Hay muy pocos estudios realizados sólo en nunca fumadores. En un estudio canadiense de casos y controles publicado en 2010 (46) se analiza el riesgo de cáncer de pulmón asociado a la exposición a carcinógenos en el lugar de trabajo, con un subanálisis para población nunca fumadora. Se observaron riesgos significativos en los nunca fumadores para la exposición a disolventes, pinturas y barnices, soldadura y humos diferentes al del tabaco.

Tabla 1. Principales carcinógenos ocupacionales pulmonares.

SUSTANCIA	OCUPACIÓN
Arsénico	Producción de pesticidas y herbicidas Minería y fundición de cobre Producción de aluminio
Radón	Minería
Amianto	Producción de materiales aislantes y cemento. Astilleros, automoción y ferrocarril
Sílice	Minería. Canteros
Hidrocarburos aromáticos	Producción de aluminio Trabajadores del asfalto
Cadmio	Producción y refinado del cadmio: baterías de níquel-cadmio, galvanizado, soldadura...
Berilio	Refinado y mecanizado del berilio
Níquel	Refinado del níquel
Cromo	Producción de cromados
Benzopirenos	Trabajadores plantas de gas
Escape motores diesel	Trabajadores gasolineras, conductores profesionales...

Adaptado de la International Agency for Research on Cancer (IARC)

1.4.5 Enfermedades respiratorias previas

A la inflamación se le ha atribuido un efecto carcinogénico e investigaciones recientes sugieren que los procesos inflamatorios podrían tener un papel relevante en la carcinogénesis, mediante la activación de tres procesos: aumento de las mutaciones genéticas, efecto antiapoptosis e incremento de la angiogénesis. Enfermedades pulmonares como la EPOC (tanto enfisema como bronquitis crónica), la neumonía y la tuberculosis son causas de inflamación del tejido pulmonar y se ha sugerido que padecer uno o más de estos procesos aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón, tanto en fumadores como en nunca fumadores. Se han realizado varios estudios epidemiológicos para analizar esta relación. Cabe destacar la publicación en 2012 de un *pooled analysis* de los resultados de 17 estudios que incluían 24.607 casos y 81.829 controles (47). Se

realizó un subanálisis del grupo de nunca fumadores con los siguientes resultados: un diagnóstico previo de enfisema se asoció con un riesgo de 2.21 (IC95%: 1,00-4,90), un diagnóstico previo de neumonía se asoció con un riesgo de 1.35 (IC95%: 1,12-1,63) y el diagnóstico previo de tuberculosis también se asoció con un incremento del riesgo de 1.50 (IC95%: 1,03-2,19). Por tanto, habría que tener en cuenta la influencia que estas enfermedades pueden tener en el desarrollo del cáncer de pulmón a la hora de analizar el riesgo de cada individuo.

1.4.6 Dieta

Numerosos estudios han evaluado la posible influencia de distintos componentes de la dieta (carnes, frutas y verduras o alcohol entre ellos) en el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón, con resultados discordantes tanto en lo referente al posible efecto protector de alimentos como frutas y verduras como en el incremento del riesgo que en ocasiones se ha atribuido al consumo de carne roja. En la misma área geográfica en la que se ha realizado la presente tesis doctoral se han publicado varios trabajos en los que se analizaba el efecto de determinados hábitos dietéticos en el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón. Así, en un estudio de casos y controles publicado en 2007 (48) se analizó la relación entre consumo de carne y pescado y el riesgo de cáncer de pulmón. El resultado más destacable fue que, mientras que el consumo de carne se asociaba con un efecto protector (OR: 0,24; IC95%: 0,11-0,50), el consumo de pescado mostró una asociación con el desarrollo de cáncer de pulmón, con una OR de 1,67 (IC95%: 0,99-2,81), tanto para pescado blanco como para pescado azul. Se analizó también la relación entre consumo de frutas y verduras y el riesgo de cáncer de pulmón en dos estudios publicados en los años 2002 (49) y 2008 (50). En el primero de ellos no se encontró ningún efecto protector para el consumo de frutas en general y sólo se observó una tendencia hacia la reducción en el riesgo de cáncer de pulmón (aunque no estadísticamente significativa) para las verduras de hoja verde y otros vegetales como las patatas. El estudio publicado en 2008 viene a confirmar estos resultados, concluyendo que las verduras de hoja verde, más que las frutas, podrían tener un efecto protector frente al cáncer de pulmón. En los estudios anteriores no fue posible analizar el efecto de esos elementos de la dieta en los nunca fumadores.

Un aspecto menos estudiado es el efecto que el consumo de alcohol podría tener sobre el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón y menos aún en los nunca fumadores. En un estudio publicado en 2004 (51) se analizó el efecto del consumo de vino sobre el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón. El consumo de vino tinto mostró un efecto protector (OR: 0,43; IC95%: 0,19-0,96), frente a un discreto incremento en el riesgo asociado al consumo de vino blanco (OR: 1,20). Un metaanálisis publicado en 2011 evaluó la relación entre consumo de alcohol y riesgo de cáncer de pulmón, exclusivamente en nunca fumadores. Se incluyeron en el análisis 10 estudios, con un *pool* de 1.913 casos de cáncer de pulmón en nunca fumadores. Se encontró un riesgo relativo en bebedores frente a no bebedores de 1,21 (IC95%: 0,95-1,55). Los autores concluyeron que la ingesta de alcohol no es un factor etiológico independiente para el cáncer de pulmón en nunca fumadores (52).

Son necesarios más estudios sobre los posibles efectos de la dieta en el riesgo de cáncer de pulmón tanto en fumadores como en nunca fumadores, grupo para el que, por el momento, no se dispone de datos específicos.

1.4.7 Antecedentes familiares de cáncer

La historia familiar como factor de riesgo para el cáncer de pulmón en nunca fumadores ha sido analizada en varios estudios. En un análisis de tipo *pooling* en el que se incluyeron 11 estudios realizados en nunca fumadores con cáncer de pulmón, una historia familiar de cáncer de pulmón se asoció con un aumento del riesgo de desarrollar la enfermedad, con un RR de 1,5 (95%CI = 1,11-2,06) (53).

1.4.8 Factores de riesgo genéticos y moleculares

Existe una importante plausibilidad biológica por la que los polimorfismos genéticos podrían participar en la aparición del cáncer de pulmón en nunca fumadores, aunque los estudios publicados en ellos son muy escasos. Los genes que participan en la metabolización de sustancias carcinogénicas se dividen en genes de fase I y genes de fase II. Los genes de fase I generalmente activan compuestos carcinogénicos y los hacen más reactivos con el DNA mientras que los genes de fase II los hacen más fácilmente excretables (favoreciendo por ejemplo su hidrosolubilidad). Entre los genes

de fase I aparecen los de la familia de genes del citocromo P450 y entre los de fase II los de la Glutathion S transferasas, N-Acetil transferasas y otros. Un desequilibrio en los polimorfismos en estos dos grupos de genes podría producir un acúmulo de carcinógenos en el organismo y aumentar el riesgo de cáncer de pulmón.

Algunos estudios han puesto de manifiesto la relación de dos polimorfismos en el exón 7 del gen del citocromo P4501A1 (CYP1A1), con un aumento del riesgo de cáncer de pulmón. En nunca fumadores caucásicos se demostró un aumento significativo del riesgo para la mutación Ile462Val (OR = 2,21, 95%CI = 1,12–4,37) pero no se obtuvo un efecto significativo para la mutación MspI (54). Otro polimorfismo a nivel del CYP1B1 también parece asociarse con un incremento en el riesgo de cáncer de pulmón (OR = 1,26, CI: 1,04–1,51), independientemente del hábito tabáquico (55).

La delección (ausencia) del gen de la Glutathion S – transferasa M1 combinada con las alteraciones genómicas descritas en el CYP1A1 puede conferir un incremento del riesgo de cáncer de pulmón en nunca fumadores (OR = 4,67, 95%CI: 2,00–10,90)(54).

Los polimorfismos en genes implicados en la capacidad de reparación del DNA pueden también contribuir a la susceptibilidad al cáncer de pulmón, de manera que los individuos con una menor capacidad de reparación tendrían un mayor riesgo de cáncer de pulmón inducido por carcinógenos que dañen el DNA. Los estudios se han centrado en genes implicados en la reparación de bases (XRCC1, OGG1), de nucleótidos (ERCC1, ERCC2), de fracturas en la doble cadena del DNA (XRCC3) y vías de reparación de desajustes (*mismatch*) (MLH1, MSH2) (3). El papel de estos polimorfismos en genes reparadores del DNA podría depender de que el individuo sea fumador o no fumador. Así, un polimorfismo en el gen XRCC1 (Arg399Gln) se ha identificado como factor de riesgo en nunca fumadores (OR = 2,4, CI: 1,2-5,0) o fumadores ligeros pero tendría un efecto protector en grandes fumadores (OR = 0,5, CI95%: 0,3-1,0) (56).

En una cohorte de nunca fumadores se observó que los individuos con una capacidad de reparación del DNA subóptima presentaban un aumento del riesgo de cáncer de pulmón (OR = 1,92, CI95%: 1,3–2,9) (57).

En resumen, numerosos estudios han evaluado el papel de determinados genes en la susceptibilidad frente a cáncer de pulmón, siendo los mejor estudiados los responsables del metabolismo de carcinógenos y reparación del DNA.

Un campo de investigación relevante en los últimos años es el de las alteraciones moleculares en los tres principales genes implicados en la patogénesis del cáncer de pulmón (EGFR, KRAS y p53). De hecho, se han evidenciado diferencias llamativas en las alteraciones moleculares presentes en estos genes entre fumadores y nunca fumadores, sugiriendo que estos tumores crecerían mediante diferentes mecanismos moleculares.

Así, por ejemplo, las mutaciones de EGFR son más frecuentes en nunca fumadores con adenocarcinoma. Las mutaciones KRAS se encuentran con mayor frecuencia en adenocarcinomas en fumadores y las mutaciones p53 son frecuentes en ambos pero más comunes en carcinomas de célula no pequeña en fumadores (3).

Se han detectado mutaciones del gen supresor de tumores p53 en el 40-60% de los carcinomas de célula no pequeña, tanto en fumadores como en no fumadores, aunque con diferentes patrones y frecuencias. Existe una relación lineal entre el riesgo de mutación p53 y el consumo de tabaco. Las mutaciones son más raras en nunca fumadores (10-47%) que en fumadores y exfumadores (26-71%) y en función del consumo de tabaco también varía el tipo de mutación observada (58). En nunca fumadores las mutaciones del p53 son más frecuentes en expuestos a tabaquismo pasivo que en no expuestos.

La proteína EGFR (*epidermal growth factor receptor*) pertenece a una familia de 4 receptores de superficie de la tirosinkinasa y está sobreexpresada en muchos cánceres, incluyendo el 50% de los cánceres de pulmón. La activación de esta proteína al unirse a diferentes ligandos pone en marcha una cascada de eventos que desencadena fenómenos de antiapoptosis, proliferación, angiogénesis, invasión y metástasis (59). En base a estas observaciones se ha desarrollado un grupo de agentes terapéuticos, los inhibidores de la tirosinkinasa, del que forman parte, por ejemplo, el erlotinib (Tarceva®) y gefitinib (Iressa®). Estos agentes, en un número significativo de casos de cáncer de pulmón de

célula no pequeña, no tienen efecto o éste es muy modesto, pero se han observado respuestas espectaculares en algunos pacientes. Esto ha permitido identificar las mutaciones en el dominio tirosinkinasa del EGFR asociadas a respuesta a estos tratamientos específicos (60,61).

Las mutaciones del EGFR y, por tanto, la respuesta a los inhibidores de la tirosinkinasa son más frecuentes en mujeres (especialmente en asiáticas), con adenocarcinomas y nunca fumadoras (59).

Las mutaciones del gen KRAS se detectan en el 20-30% de los casos de cáncer de pulmón de célula no pequeña, predominantemente adenocarcinomas, y nunca se detectan en tumores de célula pequeña (3). Su positividad predice mal pronóstico y resistencia a la terapia con inhibidores de la tirosinkinasa. Son mucho más frecuentes en fumadores, aunque pueden aparecer en algunos adenocarcinomas en nunca fumadores (0-15%) y, al igual que en el p53, el perfil mutacional parece diferente en fumadores o exfumadores y nunca fumadores. La presencia de las mutaciones EGFR y KRAS se traduce en alteraciones moleculares en la vía aérea periférica, de ahí su asociación con adenocarcinomas y, en general, son mutuamente excluyentes (62), sugiriendo diferentes mecanismos oncogénicos en el cáncer de pulmón en función del antecedente de tabaquismo. Los carcinógenos del tabaco podrían ser responsables directos de las mutaciones KRAS, mientras que no está clara por el momento la causa de las mutaciones EGFR, propias de nunca fumadores (3).

También se ha podido demostrar la presencia de un gen de fusión (EML4-ALK), resultado de la inversión del cromosoma 2 y que se describió inicialmente en pacientes japoneses con cáncer de pulmón de célula no pequeña. Los genes de fusión son bien conocidos en las neoplasias hematológicas pero no son comunes en las neoplasias sólidas. Se ha descrito en el 3-7% de todos los pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña y es más probable su detección en nunca fumadores que en fumadores con cáncer de pulmón. Según los datos disponibles el gen de fusión EML4-ALK y la mutación EGFR son mutuamente excluyentes (63).

No solo importan las mutaciones que afectan directamente a la estructura de los

genes, también las alteraciones en los mecanismos epigenéticos se han asociado con el desarrollo de cáncer de pulmón. El proceso más estudiado es la hipermetilación de la citosina, que es el más frecuentemente implicado en la alteración de la expresión genética en el cáncer de pulmón y, además, parece ser dependiente del hábito tabáquico (64).

1.4.9 Factores hormonales y diferencias de género

La mayoría de las series publicadas de cáncer de pulmón en nunca fumadores muestran un claro predominio de mujeres. Algunos autores han explicado este hecho en base al mayor número de mujeres nunca fumadoras que de hombres nunca fumadores en ese rango de edades (mayores de 60-65 años), por lo que aunque el número absoluto de cánceres de pulmón en mujeres nunca fumadoras sea superior al de hombres no implicaría un aumento del riesgo de desarrollar la enfermedad sino un mayor número de individuos susceptibles de desarrollar la enfermedad.

Para otros autores, sin embargo, la mayor proporción de cánceres de pulmón en mujeres nunca fumadoras comparadas con hombres nunca fumadores sugiere un posible papel para las hormonas dependientes de género en el desarrollo de la enfermedad.

Algunos estudios han aportado evidencia que avalaría el papel biológico de los estrógenos en la carcinogénesis pulmonar por promoción directa de la proliferación celular. Los receptores de estrógenos (ER α y ER β) se expresan tanto en tejido pulmonar sano como en tumores pulmonares, tanto en hombres como en mujeres (65). El receptor de estrógenos ER β parece expresarse con mayor frecuencia que el ER α en tejido pulmonar y su expresión en tumores de célula no pequeña (NSCLC) se asocia con mejor pronóstico mientras que la expresión de ER α es un factor de mal pronóstico (66). El ER β se aísla con mayor frecuencia en adenocarcinomas en mujeres nunca fumadoras (67).

Estudios in vitro han demostrado que los estrógenos estimulan la proliferación de células tumorales (NSCLC) mediante señalización mediada por receptores de estrógenos, mientras que los antiestrógenos inhiben el crecimiento (65). Además, los estrógenos pueden, potencialmente, alterar la activación de carcinógenos como los

hidrocarburos aromáticos policíclicos, promoviendo la carcinogénesis (68). Se ha postulado que los estrógenos podrían actuar como un carcinógeno directo, después de la activación metabólica a catecol-estrógenos, por daño directo del DNA (69). También se han descrito interacciones entre el EGFR y la vía de los receptores de estrógenos (70).

Estudios epidemiológicos también han analizado el papel de los estrógenos como factor de riesgo para cáncer de pulmón. En un estudio de casos y controles con 180 mujeres con cáncer de pulmón y 303 controles de EEUU, la terapia hormonal sustitutiva se asoció con un incremento del riesgo de adenocarcinomas en fumadoras ($OR = 32,4$; 95%CI: 15,9-65,3) pero no en nunca fumadoras ($OR = 1$; 95%CI: 0,3-3,8) (71). Otros estudios, sin embargo, no han encontrado asociación entre la terapia hormonal sustitutiva y el incremento del riesgo de cáncer de pulmón. Así, por ejemplo, un metaanálisis publicado en 2010 no encontró un incremento global en el riesgo pero sí en mujeres nunca fumadoras con adenocarcinoma que habían recibido o estaban en tratamiento con terapia hormonal sustitutiva ($OR=1,76$; 95%CI: 1,07- 2,89) (72), por lo que podríamos decir que, a día de hoy, la relación entre terapia hormonal sustitutiva y riesgo de cáncer de pulmón sigue siendo controvertida.

En general, en el momento actual no hay evidencia definitiva que relacione los estrógenos (tanto endógenos como exógenos) con el riesgo de cáncer de pulmón.

1.5 Radón residencial. Un problema de salud pública en Galicia

El radón-222 es un elemento natural, un gas radiactivo que es responsable de aproximadamente la mitad de la radiación a la que está expuesta el ser humano anualmente. Se estima que la exposición crónica a radón y a sus productos de degradación es la segunda causa conocida de cáncer de pulmón y se ha postulado su relación con otros tipos de tumores como el cáncer de esófago (73) o las leucemias (74).

1.5.1 Radón residencial y cáncer de pulmón. Estudios epidemiológicos.

Los primeros estudios epidemiológicos que investigaron la relación entre el desarrollo de cáncer de pulmón y la exposición a radón se realizaron en mineros dedicados a la extracción de diferentes materiales y en distintas localizaciones geográficas. Hace ya más de 500 años se describió un exceso de mortalidad por

patología respiratoria en mineros de Europa del Este, pero no fue hasta finales del siglo XIX (1879) cuando este exceso de mortalidad pudo ser atribuido al cáncer de pulmón y, ya en el siglo XX (1921), se estableció una relación entre las emanaciones de radio y el cáncer de pulmón, siendo en los años 70 cuando se publican los primeros estudios que relacionan la exposición a radón y el cáncer de pulmón en mineros (75-77).

De los más de 20 estudios realizados en mineros hay que destacar algunos por el gran número de mineros incluidos como, por ejemplo, las cohortes francesa (31) y checa (32) de mineros del uranio, así como algún estudio realizado en las minas de uranio de Colorado Plateau (USA) (33) o la cohorte Wismut en Alemania (34). Aunque los resultados han sido heterogéneos, la mayoría de los estudios apuntan a la existencia de una relación entre la exposición a radón en la mina y el riesgo de cáncer de pulmón, sin que en estos estudios se haya podido atribuir al radón un exceso de mortalidad por otros cánceres.

Tomando como punto de partida esas investigaciones se han desarrollado modelos matemáticos para estimar el riesgo de cáncer de pulmón atribuible a la exposición a radón residencial en población general, siendo el más conocido el informe BEIR VI (*Biological Effects of Ionizing Radiation*) publicado por la National Academy of Sciences (USA). En este informe se estima un riesgo directo de cáncer de pulmón atribuible al radón residencial que es lineal y proporcional a la concentración de radón y, además, se indica que el riesgo puede ser superior en fumadores que en nunca fumadores (78).

La extrapolación de los resultados obtenidos en mineros a la población general tiene limitaciones significativas. Por un lado, la exposición en las minas con frecuencia no es lo suficientemente prolongada como para poder atribuir el efecto al radón, y la estimación de la exposición se ha hecho en muchos casos utilizando concentraciones de radón medidas en determinados puntos de la mina y atribuyendo esa concentración a los trabajadores. Por otra parte, los mineros, en el interior de la mina, están expuestos a muchos otros carcinógenos como pueden ser la sílice y el propio uranio. Tampoco podemos olvidar el principal factor de riesgo para el cáncer de pulmón, el tabaco, que puede actuar como factor de confusión en la relación entre radón y cáncer de pulmón.

El primer artículo en el que se analizó la posible relación entre radón residencial y cáncer de pulmón se publicó en Suecia en el año 1979. Los autores diseñaron el estudio tras observar que la disminución de la ventilación en las viviendas derivada de las medidas de ahorro energético había conducido a un incremento de las concentraciones de radón en las viviendas suecas (79).

Desde entonces se han publicado un número importante de estudios, realizados en diferentes áreas geográficas (la mayoría en Europa y América del Norte), todos ellos con un diseño de casos y controles y con mediciones de concentraciones de radón en los domicilios de los participantes. Los estudios son muy heterogéneos, tanto en aspectos metodológicos como en los resultados, aunque en la mayoría se observa una asociación entre la exposición a radón y el riesgo de cáncer de pulmón, si bien los resultados se ven influenciados por las concentraciones de radón en la zona en la que se ha realizado, siendo más probable encontrar una relación en aquellos estudios realizados en zonas con alta exposición a radón residencial.

Un aspecto a destacar de todos estos estudios es el bajo número de individuos nunca fumadores que se han incluido de forma global, siendo muy pocas las investigaciones realizadas exclusivamente en nunca fumadores (38-40). En la mayoría de los estudios, los datos de nunca fumadores se obtienen mediante un subanálisis de los resultados globales obtenidos en el estudio publicado. Es el caso, por ejemplo, de los grandes *pooling studies* europeo (36) y americano (37). En el *pooling* europeo, en el subgrupo de nunca fumadores en el que se incluyeron 884 casos y 5.148 controles, se observó una asociación lineal entre el radón residencial y el riesgo de cáncer de pulmón, con un incremento del 10,6% en la probabilidad de desarrollar cáncer pulmonar por cada incremento de 100 Bq/m³ en la concentración de radón residencial. En el *pooling* americano, con 659 casos y 2.185 controles nunca fumadores, el riesgo de cáncer de pulmón aumentaba un 10% por cada 100 Bq/m³ de incremento en la concentración de radón residencial.

1.5.2 Radón y cáncer de pulmón en Galicia. Evidencia científica

Las concentraciones de radón residencial varían en función de las áreas geográficas y

dependen de multitud de factores. El principal es el sustrato geológico sobre el que se asienta la vivienda. Galicia es una zona en cuyo subsuelo predomina el granito, una roca rica en uranio, lo que hace previsible que las concentraciones de radón en las viviendas sean elevadas. Tal vez por este motivo, la relación entre radón residencial y cáncer de pulmón ha sido ampliamente estudiada en Galicia, donde en los últimos 20 años se han llevado a cabo varios estudios epidemiológicos en los que se ha analizado la influencia de la exposición a radón residencial en el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón. Desde la publicación en 1991 (80) de un estudio en el que se midieron las concentraciones de radón en casi 2.000 viviendas en diferentes regiones de España se conocían los elevados niveles de exposición a este gas en Galicia, superando con frecuencia los niveles de acción recomendados por organismos internacionales como la USEPA, que establece 148 Bq/m^3 como la concentración de radón a partir de la cual deberían tomarse medidas de reducción en los domicilios (81). Por su parte, la OMS en el año 2009 estableció el nivel recomendado de exposición a radón en 100 Bq/m^3 (82)

En el año 2002 se publicó en el *American Journal of Epidemiology* un estudio de casos y controles realizado en el área sanitaria de Santiago de Compostela en el que se incluyeron 163 casos y 241 controles y del que se han obtenido tres conclusiones importantes: 1) El 22% de las viviendas incluidas en el estudio superaban los niveles de radón recomendados por la USEPA (148 Bq/m^3), 2) el efecto del radón en el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón se observó ya con exposición a concentraciones bajas (a partir de 37 Bq/m^3) y, 3) existe un efecto sinérgico entre la exposición a radón residencial y el tabaco en el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón (83).

En 2012 se publicó un nuevo estudio de casos y controles en el que participaron dos áreas sanitarias (Santiago de Compostela y Ourense), en el que se incluyeron 450 casos y 550 controles (84). Los resultados obtenidos fueron similares a los del estudio previo, con una OR de 2,21 (IC95% 1,33-3,69) para aquellos individuos expuestos a concentraciones superiores a 147 Bq/m^3 tomando como referencia los expuestos a menos de 50 Bq/m^3 . Se analizó también la interacción entre tabaco y radón, confirmando un efecto aditivo entre ambos factores de riesgo. En este estudio, con un tamaño muestral importante, se investigó también la relación entre exposición a radón

residencial y tipo histológico, siendo el riesgo más elevado para el carcinoma de célula pequeña y otros tipos menos frecuentes que para el adenocarcinoma o el carcinoma escamoso. En un subanálisis de los resultados obtenidos en nunca fumadores no se consiguió demostrar un aumento del riesgo del cáncer del pulmón en relación con la concentración de radón residencial, si bien el número de casos nunca fumadores era bajo ($n = 47$).

Después de estas investigaciones parece bien establecido el incremento en el riesgo de cáncer de pulmón en relación con la exposición a radón residencial en fumadores, pero se hace necesario profundizar en el conocimiento de los efectos de esta exposición en individuos nunca fumadores.

1.5.3 Legislación y políticas de salud pública frente a exposición a radón residencial

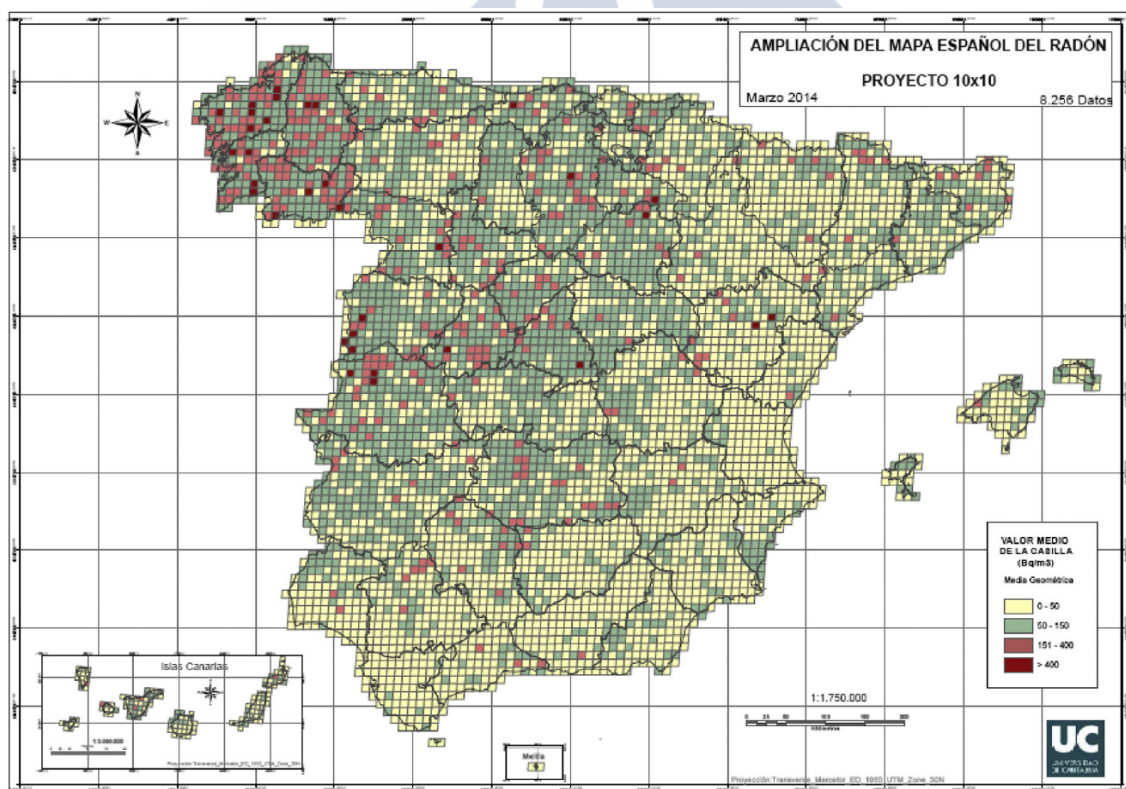
Muchos países y organizaciones han desarrollado políticas dirigidas a proteger a la población de los efectos de la exposición a radón residencial. Sin embargo, existen grandes diferencias entre países. Uno de los pioneros en el desarrollo de iniciativas frente al radón es Estados Unidos. Además de la declaración del radón como carcinógeno humano en 1988 por su Agencia de Protección Ambiental (81), se han realizado campañas de concienciación de la población, se ha realizado un mapa de exposición y se han publicado recomendaciones para los ciudadanos. Esto ha ido acompañado del desarrollo paralelo de la industria de medición y mitigación de radón residencial.

La situación en Europa es muy variable dependiendo de cada país. Desde el punto de vista comunitario, la Unión Europea emitió unas recomendaciones en 1990 en las que se establecía el nivel de acción en 200 Bq/m^3 para casas de nueva construcción y 400 Bq/m^3 para casas ya existentes (85). Recientemente se ha publicado una nueva directiva europea (86) en la que se establece que los niveles de radón en el interior de la vivienda no deben superar los 300 Bq/m^3 . En la misma, se insta a los estados miembros a desarrollar planes de acción para hacer frente a los riesgos derivados de la exposición a radón residencial, debiendo garantizar que se adopten las medidas necesarias para impedir la penetración del radón en las viviendas de nueva construcción.

Se ha establecido un período de cuatro años para trasponer esta directiva europea a las legislaciones nacionales de cada estado miembro.

La situación epidemiológica en España se conoce fundamentalmente a partir de cuatro estudios de casos y controles, tres realizados en Galicia (83,84,87) y uno en Cantabria (88). Mientras los trabajos realizados en Galicia muestran un aumento del riesgo a partir de bajas concentraciones de radón, en el estudio cántabro no se encontró asociación, probablemente por no ser una zona de alta exposición a radón residencial o por su bajo tamaño muestral.

El Consejo de Seguridad Nuclear ha realizado un mapa de exposición a radón residencial, que se muestra a continuación, en el que han participado las Universidades de Cantabria, Santiago de Compostela y Politécnica de Cataluña, donde se observa que las zonas de mayor riesgo se sitúan en Galicia, el sur y el oeste de Castilla y León, el norte de Extremadura y la Comunidad de Madrid.



Mapa de exposición a radón residencial en España. Fuente: Consejo de Seguridad Nuclear. Cada cuadrícula corresponde a una superficie de 10km². Se incluyen 8256 mediciones.

Es necesaria una mayor implicación de las administraciones públicas, tanto nacionales como autonómicas para reducir la exposición de la población a este carcinógeno. Es crucial introducir la prevención y la mitigación del radón residencial en el nuevo Código Técnico de Edificación e informar a los ciudadanos de los riesgos de la exposición a radón en el interior de sus viviendas (89).

En esta línea de información y concienciación de la población, cabe destacar que la IARC ha publicado recientemente un documento titulado “*European Code Against Cancer: 12 ways to reduce your cancer risk*”, incluyendo entre las recomendaciones el conocer el nivel de exposición a radón en el domicilio y adoptar medidas para disminuir esta exposición en caso de ser necesario (90).

1.5.4 Efectos biológicos de la exposición a radón.

La radiación ionizante emitida durante la desintegración radiactiva del radón y su descendencia puede inducir una variedad de efectos citogenéticos que aumentan el riesgo de carcinogénesis. Algunos de los efectos producidos como resultado de la exposición a partículas alfa emitidas por el radón incluyen mutaciones, aberraciones cromosómicas, generación de especies de oxígeno reactivas (ROS), modificación del ciclo celular (por ejemplo, retraso en las mitosis e inhibición de la apoptosis), regulación de citoquinas y aumento de la producción de proteínas asociadas con la regulación del ciclo celular y la carcinogénesis (91).

Las partículas alfa representan la forma predominante de radiación emitida como resultado de la desintegración del radón. A pesar de tener una capacidad de penetración tisular limitada, las partículas alfa pueden causar un daño biológico significativo en tejidos expuestos debido a su alta efectividad biológica relativa (EBR). Los descendientes del radón, en su desintegración, también emiten radiación beta y gamma pero su EBR comparada con la de las partículas alfa es mínima. Las partículas alfa consisten en un núcleo de helio y tienen la capacidad de depositar grandes cantidades de energía al atravesar la materia. En comparación con las partículas beta (electrones) y la radiación gamma (fotones), las partículas alfa se considera que poseen una alta transferencia lineal de energía (TLE). Como resultado de esta alta TLE, las partículas

alfa son biológicamente más significativas que las radiaciones beta o gamma, ya que reaccionan más fácilmente con el DNA y generan estrés oxidativo mediante radiolisis, a pesar de su baja capacidad de penetración. Los tejidos y tipos celulares que por su escasa profundidad pueden ser traspasados por las partículas alfa serían especialmente susceptibles al daño biológico inducido por las mismas. Los emisores de radiación alfa más importantes en la desintegración del radón son el polonio-218 y el polonio-214 y tienen una capacidad de penetración de 47 y 70 micras respectivamente, sugiriendo altos niveles de radiación, particularmente en el epitelio bronquial, cuando estas partículas son inhaladas (91).



2. Justificación y objetivos





El cáncer de pulmón es la primera causa de mortalidad por cáncer en el mundo. Aunque el principal factor de riesgo es el tabaco, se han descrito otros como la exposición a radón residencial, considerada actualmente el segundo factor de riesgo en fumadores y el primero en nunca fumadores. Algunos estudios han analizado el efecto sinérgico entre la exposición a radón residencial y la exposición a humo de tabaco en individuos fumadores pero se desconoce si este efecto sinérgico es significativo en individuos nunca fumadores pero sometidos a exposición ambiental al humo del tabaco. De hecho, el tabaquismo pasivo ha sido reconocido como agente carcinógeno por diferentes organismos internacionales.

La gran magnitud del problema de salud pública que supone el cáncer de pulmón en fumadores y exfumadores probablemente nos ha impedido valorar en su justa medida la relevancia de la enfermedad en nunca fumadores tanto por su incidencia como por su mortalidad ya que, actualmente, aunque con diferencias geográficas importantes, supone entre un 15 y un 20% del total de todos los casos de cáncer de pulmón y la séptima causa de muerte por cáncer en el mundo.

Se han realizado numerosos estudios, en diferentes áreas geográficas que incluyen varios continentes (Asia, América del Norte y Europa) analizando la relación entre exposición a radón residencial y el riesgo de cáncer de pulmón. La inmensa mayoría de ellos incluyeron un porcentaje muy elevado de fumadores y exfumadores, siendo el número de nunca fumadores en general bajo y son muy pocas las investigaciones realizadas exclusivamente en nunca fumadores. Los resultados de los trabajos publicados hasta el momento han sido bastante heterogéneos, dependiendo de varios factores como el área geográfica en la que se realiza la investigación, que va a condicionar el nivel de exposición a radón residencial, de manera que en áreas con baja exposición será más difícil poner de manifiesto la asociación. En cualquier caso, se observa en general una tendencia hacia la asociación entre radón residencial y riesgo de

cáncer de pulmón en nunca fumadores.

Por las razones expuestas, el objetivo principal de este trabajo consiste en realizar un análisis exhaustivo de la relación entre la exposición a radón residencial y el riesgo de cáncer de pulmón en individuos nunca fumadores en Galicia, un área de alta exposición a radón residencial. Los objetivos específicos establecidos para llevar a cabo esta investigación han sido:

- i. Realizar una revisión sistemática de los artículos científicos publicados hasta el momento en los que se haya analizado, en nunca fumadores, la asociación entre la exposición a radón residencial y el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón.
- ii. Evaluar el efecto de la exposición a radón residencial en el riesgo de cáncer de pulmón en nunca fumadores en un área geográfica con alta exposición (incluyendo un análisis específico en las mujeres) y analizar si el tabaquismo pasivo (exposición a humo ambiental del tabaco) modifica el efecto del radón sobre el cáncer de pulmón.
- iii. Analizar si la exposición a radón residencial influye en las características y presentación del cáncer de pulmón en nunca fumadores, centrándonos en la posible influencia en el tipo histológico, la edad de presentación de la enfermedad y el estadio al diagnóstico.

La investigación se ha llevado a cabo mediante un estudio multicéntrico en el que han participado individuos procedentes de todas las áreas sanitarias de Galicia (y Asturias), por lo que la muestra es representativa de la población gallega. Por tratarse de un estudio realizado exclusivamente en nunca fumadores el porcentaje de mujeres es muy elevado (en torno al 80%) y esto permitirá realizar un subanálisis del riesgo de desarrollar cáncer de pulmón y de las características de la enfermedad en las mujeres.



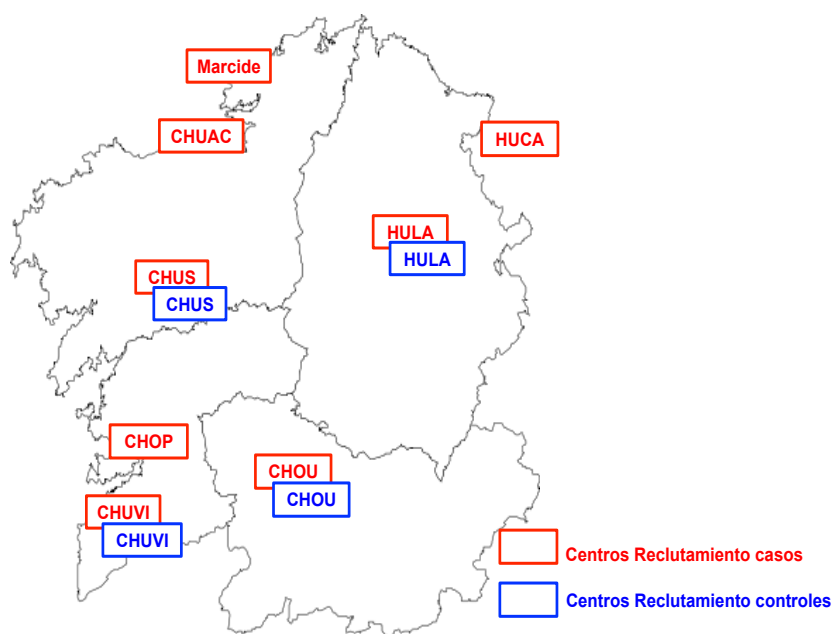
3. Sujetos y método



Se diseñó un estudio de casos y controles de base hospitalaria en el que han participado los siguientes hospitales: Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), Complejo Hospitalario Arquitecto Marcide (Ferrol), Hospital Universitario Lucus Augusti (Lugo), Complejo Hospitalario de Pontevedra (CHOP), Complejo Hospitalario de Ourense (CHOU), Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS), Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI) y Hospital Central de Asturias.

Los casos son individuos nunca fumadores diagnosticados de cáncer de pulmón (con confirmación anatómo-patológica). Los controles, individuos nunca fumadores sometidos a cirugía menor ambulatoria (no oncológica) en cuatro de los centros participantes. Se consideró la condición de nunca fumador en base a la definición de la OMS: a) Haber fumado menos de 100 cigarrillos en toda su vida o b) no haber fumado más de un cigarrillo diario durante un período máximo de 6 meses. Todos los participantes debían ser mayores de 30 años y sin antecedentes de enfermedad neoplásica y todos firmaron el documento de consentimiento informado.

En la figura se muestra la distribución geográfica de los centros participantes en el estudio en los que se realizó el reclutamiento de casos y controles.



Todos los participantes en el estudio fueron entrevistados personalmente en el hospital por investigadores previamente entrenados mediante un cuestionario (Anexo 2), en el que se les interrogaba sobre diferentes aspectos de su estilo de vida con especial énfasis en exposición a tabaquismo pasivo, actividades de tiempo libre, exposiciones laborales, dieta y consumo de alcohol, así como características de la vivienda habitual y años de permanencia en la misma. A todos los individuos incluidos en el estudio se les extrajo una muestra de 3ml de sangre con la finalidad de analizar determinados polimorfismos genéticos y su relación con el desarrollo de cáncer de pulmón.

Con respecto a la exposición ambiental a humo del tabaco se recogió información detallada de cada participante. A los individuos convivientes con fumadores se les interrogó sobre años de convivencia, relación de parentesco y número de cigarrillos fumadores por el convivente. En nuestro análisis solo hemos considerado la exposición ambiental humo de tabaco en domicilio en la edad adulta (convivencia con fumadores) porque consideramos que es la más relevante.

Se les entregó a cada uno de los participantes un detector de radón de tipo alpha-track (*CR-39; Radosys Inc., Budapest, Hungary*) como el que se presenta en la imagen, que se acompañó de instrucciones por escrito y un dibujo con información acerca de la correcta colocación en el domicilio.



Se recomendó colocarlo en el dormitorio del participante, a una altura entre 60 y 180 cm del suelo y alejado de puertas, ventanas y aparatos eléctricos o calefactores. Un investigador se comunicó telefónicamente con cada participante en la primera semana después de que le fuera entregado el detector para asegurarse de la correcta colocación del mismo y responder posibles dudas o preguntas. El período mínimo de exposición fue de 3 meses. Transcurrido ese tiempo, se telefoneó de nuevo a cada participante para informarle de que debía devolver el detector y las instrucciones para hacerlo, resaltando la necesidad de envío sellado del sobre con el detector. Se les entregó un sobre acolchado para enviarlo por correo postal al Laboratorio de Radón de Galicia, donde se han realizado las lecturas. A los participantes se les envió al domicilio una carta informándole de la concentración de radón residencial, con recomendaciones específicas en función de la concentración detectada en cada vivienda.

Los resultados se obtuvieron con regresión logística multivariante no condicional. La variable dependiente fue el estado de caso o control y la variable independientes la concentración de radón en categorías (≤ 100 , 101-147, 148-199, ≥ 200 Bq/m³). Como variables de ajuste se consideró la edad, el sexo, y la duración de la convivencia con fumadores para considerar la exposición a humo ambiental de tabaco. Los resultados se expresan como Odds Ratios con intervalo de confianza del 95%. Los datos se analizaron con SPSS versión 20.



**4. Radón residencial y cáncer de pulmón en nunca fumadores.
Una revisión sistemática**





Mini-review

Residential radon and lung cancer in never smokers. A systematic review[☆]



María Torres-Durán^{a,b}, Juan Miguel Barros-Dios^{a,c,d}, Alberto Fernández-Villar^b, Alberto Ruano-Ravina^{a,c,*}

^a Department of Preventive Medicine and Public Health, University of Santiago de Compostela, Spain

^b Service of Pneumology, University Hospital Complex of Vigo, Spain

^c CIBER de Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP, Spain

^d Service of Preventive Medicine, University Hospital Complex of Santiago de Compostela, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 8 September 2013

Received in revised form 13 November 2013

Accepted 1 December 2013

Keywords:

Radon
Lung neoplasms
Never smokers
Systematic review

ABSTRACT

Radon exposure is considered the second cause of lung cancer and the first in never smokers. We aim to assess the effect of residential radon exposure on the risk of lung cancer in never smokers through a systematic review applying predefined inclusion and exclusion criteria. 14 Studies were included. Some of them point to a relationship between residential radon and lung cancer while others show no association. Further studies are necessary to test this association and to assess if other risk factors such as environmental tobacco smoke could modify the effect of residential radon exposure on lung cancer.

© 2013 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Lung cancer is the first cause of cancer mortality in the World, with more than 1,400,000 annual deaths [1,2]. Tobacco consumption is its main risk factor, and between 10% and 25% of all lung cancer cases occur among never smokers [3]. Though at first sight it could seem a low percentage, if we consider lung cancer in never smokers as a specific cancer it would rank the seventh cause of cancer death worldwide [4]. Many authors state that lung cancer in never smokers should be considered as a different disease than lung cancer due to tobacco consumption [4–6]. Residential radon exposure is the second cause of lung cancer after tobacco consumption and it is the main risk factor among never smokers [7]. It is estimated that radon exposure could play a role in 30% of lung cancer deaths occurred in never smokers [8].

Many countries have depicted residential radon exposure maps in order to characterize those areas with the highest indoor radon concentrations. The Environmental Protection Agency (USA)

established in 1987 148 Bq/m³ as the action level [9] and the World Health Organization has recently lowered the recommended levels below 100 Bq/m³ [7]. WHO recommendation is based on the results of the two most relevant studies regarding residential radon and lung cancer performed in Europe and North America, respectively [10,11].

Both studies observed a linear and statistically significant increase on the risk of lung cancer with residential radon exposure.

Despite of this evidence there are scant studies on residential radon and lung cancer performed exclusively in never smokers. Among the published investigations we should highlight a Swedish study [12] which included never smokers from 5 different case-control studies. This study observed a relative risk of 1.44 (95%CI 1.0–2.1) for those exposed to concentrations higher than 140 Bq/m³ compared with those exposed to concentrations lower than 50 Bq/m³. This is one of the three available studies performed exclusively in never smokers [13,14]. The other published studies did not make a difference between smokers and never smokers or the subgroup of never smokers had a very low sample size when it was analyzed independently.

Taking into account the importance of residential radon as a risk factor for lung cancer and the limited and fragmented available evidence for never smokers, we aim to assess the effect of residential radon exposure on lung cancer risk in never smokers through a systematic review of the published literature.

[☆] This work is part of the research conducting to the PhD degree of María Torres Durán, MD.

* Corresponding author. Address: Department of Preventive Medicine and Public Health, School of Medicine, C/San Francisco s/n, University of Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela, Spain. Tel.: +34 881 812267; fax: +34 881 872282.

E-mail address: alberto.ruano@usc.es (A. Ruano-Ravina).

Table 1
Quality scale used to assess the included studies.

Item assessed	Characteristic	Weight
Total sample size	200–500	0
	501–1000	1
	>1000	2
Number of never smoking cases	50–150	0
	151–400	1
	>400	2
Covariables adjustment (number)	2 (Age and gender)	0
	>2	2
Study design	Hospital-based case-control study	0
	Population-based case-control study	1
	Cohort study	2
	Pooling study	3
Radon measurements	Not specified or charcoal	0
	Alpha-track or other	1
Total		10

2. Methods

2.1. Literature search

We performed a literature search in Pubmed (Medline) and EMBASE. To retrieve information we used a predefined search strategy employing keywords (radon; lung neoplasms; never smokers; systematic review) complemented with free text. We also searched in the databases of the Center for Reviews and Dissemination (CRD databases) of the York University and on the Cochrane Library. The search period comprised between the first of January 1985 and 31st of December 2012. We used as search languages English, Spanish and French.

2.2. Inclusion and exclusion criteria

We used the following inclusion and exclusion criteria to include papers in the systematic review: (a) regarding the study design we included: cohort studies, case-control studies, systematic reviews or meta-analysis; (b) regarding the participants' characteristics we included only studies performed on general population; (c) regarding radon measurements we included studies that placed a radon detector in the dwellings of participants; (d) regarding the sample size we included only those studies with at least 50 never smoking lung cancer cases and the overall sample size had to be higher than 200 individuals; (e) regarding lung cancer diagnosis,

only studies with anatomopathological diagnosis were included and, finally, and (f) studies that did not differentiate the results for smokers and never smokers were excluded.

The definition of never smoker was the fulfillment of at least one of these conditions: participants have never smoked more than 100 cigarettes in a lifetime or less than 1 cigarette per 6-months period during lifetime.

We retrieved the same information for each of the included papers (following the PRISMA guidelines, www.prisma-statement.org) using a standardized procedure. We have presented information from each study in an evidence table and a global qualitative conclusion has been reached. To perform a meta-analysis has not been possible due to the high heterogeneity of the included studies.

2.3. Assessment of the study quality

The full text of the included papers was read by two reviewers (MTD and ARR). Discrepancies in data interpretation were resolved by consensus. To assess the quality of each of the included studies we designed a quality scale with 5 items which scored characteristics of the included papers. These items were: sample size, number of never smoking lung cancer cases, results adjusted by covariables, study design, and method of radon concentration assessment. We have given different weights to these characteristics allowing us to create a continuous scale. The scale with the weighting of each item appears in Table 1.

3. Results

3.1. Search results

We obtained 195 papers through the literature search. After reading all the abstracts we selected 48 for full text reading. Of them, 14 finally fulfilled the established inclusion criteria. Among them, we included the European and North American pooling studies (with two publications each one), a cohort study and nine case-control studies. Most of the investigations were performed in Europe and North America. Individual studies had a sample size ranging between 56 and 844 never smokers. The most common exclusion criteria were: sample size below 50 never smoking cases and that the analysis did not differentiate the results between never and ever smokers. A description of the search process appears in Fig. 1.

3.2. Results of the included studies

The most prominent studies published to date have been two pooling studies, one based on 13 European case-control studies

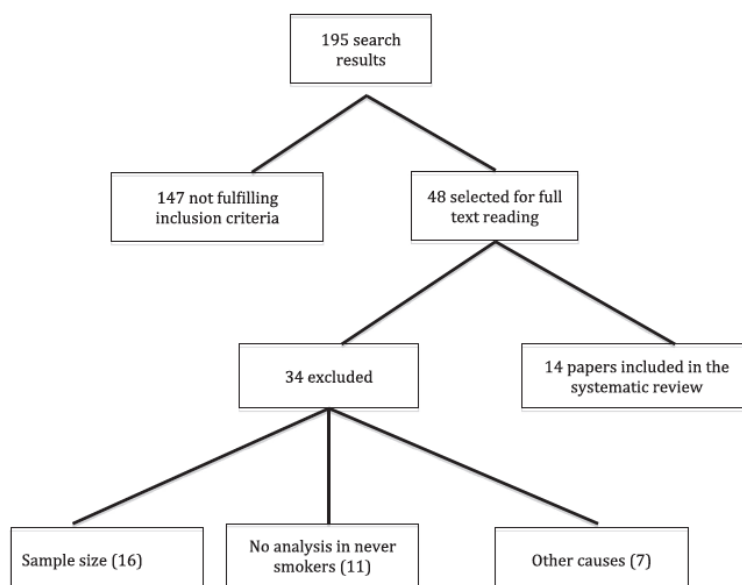


Fig. 1. Flowchart showing inclusion and exclusion flow.

Table 2
Description of the included studies.

Author (year)	Number of never-smoking cases and study design	Exposure time and radon measurement	% Of females	Mean age cases/controls	Mean or median radon concentration (Bq/m ³)	Excess of relative risk for 100 Bq/m ³	Risk of lung cancer broken down in categories	Score
Turner et al. [16]	271 Cohort	Mean county level radon concentration	Not specified for never smokers	Not specified for never smokers	55.5	HR: 0.77 (95%CI 0.47–1.25)	Not specified	7
Krewski et al. [11,20]	659 Pooling study	5–30 years Alpha track	Not specified for never smokers	Not specified for never smokers	Not specified for never smokers	EOR: 0.10 (95%CI –0.09 to 0.42)	Not specified	10
Darby et al. [10,15]	884 Pooling study	5–34 years Alpha track	69.7	Not specified for never smokers	113	ERR: 0.106 (95%CI 0.003–28)	≤25 Bq/m ³ : 1.06 (0.78–1.45) 25–49 Bq/m ³ : 1.07 (0.90–1.26) 50–99 Bq/m ³ : 1.03 (0.92–1.15) 100–199 Bq/m ³ : 1.23 (1.02–1.48) 200–399 Bq/m ³ : 1.37 (1.00–1.90) ≥400 Bq/m ³ : 1.72 (1.04–2.88)	10
Lubin [17]	USA: 359 China: 322 Case-control	5–30 years Alpha track	Not specified for never smokers	Not specified for never smokers	Not specified for never smokers	EOR USA: 0.223 EOR China: 0.556	Not specified	10
Kreuzer et al. [14]	234 Case-control	24 years Alpha track	100	62/60	45/44	No association ($p = 0.22$)	Not specified	6
Kreuzer et al. [13]	58 Case-control	26 years Alpha track	100	57/59	80/61	ERR: 0.43 ($p = 0.052$)	<50 Bq/m ³ : 1.0 50–79 Bq/m ³ : 1.3 (0.6–2.6) 80–139 Bq/m ³ : 1.5 (0.6–3.5) ≥140 Bq/m ³ : 2.0 (0.7–5.8)	4
Field et al. [21]	56 Case-control	33 years (cases)/31 years (controls) Alpha track	100	67.9/67.4	Not specified for never smokers	EOR: 0.22 (95%CI –0.20 to 1.93)	Not specified	6
Wang et al. [18]	209 Case-control	5–30 years Alpha track	87.5	Not specified for never smokers	230.4/222.2	EOR: 0.09 ($p = 0.39$)	Not specified	7
Lagarde et al. [12]	436 Case-control	32 years Alpha track	55.8	68.0/68.0	86/79	ERR: 0.10 (95%CI –0.04 to 0.38)	<50 Bq/m ³ : 1.0 50–80 Bq/m ³ : 1.1 (0.8–1.5) 81–139 Bq/m ³ : 1.2 (0.9–1.6) ≥140 Bq/m ³ : 1.4 (1.0–2.1)	8
Pershagen et al. [24]	178 Case-control	32.5 years Alpha track	86/79	Not specified for never smokers	106.5	ERR: 0.07 (...–0.35)	≤50 Bq/m ³ : 1.0 51–80 Bq/m ³ : 1.1 (0.7–1.7) 81–140 Bq/m ³ : 1 (0.6–1.5) 141–400 Bq/m ³ : 1.5 (1.0–2.3) ≥400 Bq/m ³ : 1.2 (0.4–3.1)	5
Alavanja et al. [22]	377 Case-control	30 years Alpha track	100	71.0/69.5	67/34	No association	<30 Bq/m ³ : 1 30–44 Bq/m ³ : 1.3 45–62.5 Bq/m ³ : 0.90 62.5–90 Bq/m ³ : 0.91 90–566 Bq/m ³ : 1.20	7
Schoenberg et al. [23]	61 Case-control	26 years (cases) 27 years (controls) Alpha track	100	Not specified for never smokers	Not specified for never smokers	No association $p = 0.39$	<38 Bq/m ³ : 1 38–70 Bq/m ³ : 0.9 71–418 Bq/m ³ : 1.2	3

[10] and the other based on 7 North American case-control studies [11] on residential radon and lung cancer. The European pooling included 884 never smoking cases and 5148 never smoking controls and it observed a significant ERR (excess of relative risk) of 10.6% (95%CI 0.3–28%) per each 100 Bq/m³. When considering a categorical exposure it was observed a RR of 1.72 (95%CI 1.04–2.88) for those exposed above 400 Bq/m³ [15]. The American pooling included 659 cases and 2185 never smoking controls from USA and Canada, obtaining a significant EOR of 10% (95%CI 0.91–42%). A categorical analysis was not performed in this case. Table 2 shows a description of all the included studies.

Lagarde et al. [12] performed a study in Sweden which included 436 cases and 1649 never smoking controls from 5 previous case-control studies. Using as a reference those individuals exposed below 50 Bq/m³ the following risks were observed: 50–80 Bq/m³: 1.08 (95%CI 0.79–1.47); 80–140 Bq/m³: 1.18 (95%CI 0.86–1.61); >140 Bq/m³: 1.44 (95%CI 1.00–2.06). An ERR of a 10% was observed for each 100 Bq/m³ (95%CI –0.04% to 0.38%).

Other two German studies were performed exclusively in never smokers. One of them [14] included only never smoking women, with 136 cases and 450 controls having radon measurements. The mean radon concentration was similar among cases and controls (45 Bq/m³ vs. 44 Bq/m³) and no association between residential radon and lung cancer was observed ($p = 0.22$). In 2001, the same authors published a case-control study including 58 never smoking male cases and 803 controls of similar characteristics [13]. The study showed a positive association between residential radon and lung cancer, with an ERR of 0.43 per each 100 Bq/m³ ($p = 0.052$).

Turner et al. published in 2011 the results of the follow-up of the American Cancer Society Cohort [16] where they analyzed the association between lung cancer mortality and residential radon. It included 375,087 never smokers with an incidence of 271 lung cancer deaths. The mean concentration among never smokers was 55.5 Bq/m³. An increase in lung cancer mortality was not observed for these individuals (HR: 0.77; 95%CI 0.47–1.25).

The studies of Lubin [17] and Wang et al. [18] assessed the relationship between lung cancer and radon in Chinese areas with high residential radon concentrations. The Wang et al. study was performed in the Gansu province, a rural area with low population mobility and high radon levels. The mean radon concentration among cases was 230 Bq/m³ and it was 222 Bq/m³ among controls. They included 209 cases and 495 never smoking controls. There was an EOR per 100 Bq/m³ of 0.09 with no statistical significance ($p = 0.39$). Lubin et al. presented the results of two Chinese case-control studies [18,19] and also reviewed some North American studies [20]. When the analysis was restricted to never smokers with radon measurements, including 359 cases in North America and 119 cases in China, they observed an EOR of 0.22 and an EOR of 0.56 for each 100 Bq/m³, respectively.

The Iowa Radon Lung Cancer Study [21] included 56 never smoking women and 414 controls. The EOR for each 100 Bq/m³ was 0.22 (95%CI –0.20 to 1.93; $p = 0.83$). Previous studies performed in Missouri [22] and in New Jersey [23] did not find an association between radon and lung cancer in never smokers. A Swedish study published in 1994 [24] including 178 cases and 1.164 controls observed a non-significant ERR of 0.07 ($p > 0.05$).

3.3. Quality of the included studies

The scoring of the included studies ranged between 3 and 10 points. The highest quality was for the pooling studies, with a sample size higher than 1000 individuals, with more than 400 never-smokers. The mean scoring of the included studies was 6.9 points.

4. Discussion

This is the first systematic review focused exclusively on the effect of residential radon in never smokers. The available studies suggest a possible relationship between residential radon exposure and lung cancer risk in never smokers. Though some studies have not reached a statistically significant association or do not even show a p -value, the investigations with better design and higher sample size point to an association between residential radon and lung cancer in never smokers.

While the European pooling study has observed a significant linear effect, the American pooling has not reached statistical significance. These two studies are the most robust published to date and have not included some of the reviewed studies assessed in the present paper. From the remaining 9 individual studies, 4 studies are either in total or in part included in the European pooling [12–14,24]; three studies in the American pooling [21–23] and one in the Chinese pooling study [18] but their results have not been analyzed in detail. We have to highlight the heterogeneity among the included studies regarding the sample size, participants' characteristics and average residential radon exposure among the included investigations.

The effect of residential radon on the risk of lung cancer in never smokers seems to be higher in the most recent studies [10,11,16]. This fact could have two possible explanations, a better methodology and a higher sample size, which facilitates to obtain statistically significant results. A negative association has not been found by any of the reviewed studies while many have shown a marginal statistically significant effect [13].

The magnitude of the observed effect for radon exposure when it is analyzed as a continuous exposure is variable, from 0.77 for each 100 Bq/m³ [16] to a lack of association. An effect of 0.77 would suppose that individuals exposed to 200 Bq/m³ would have 1.5 more probabilities of developing lung cancer compared with an unexposed person. An exposure to 400 Bq/m³ would imply a three-fold risk, in line with other investigations [18,25]. The linear effect observed for radon exposure in never smokers in the European pooling suggests that there is no safe radon exposure. The WHO has recently proposed lowering the exposure levels below 100 Bq/m³ [7] whereas in the USA the action level is 148 Bq/m³ [9] and in Europe is 200 Bq/m³ for new houses [26].

We decided to exclude investigations performed in miners due to the different conditions of this subgroup (exposure to other carcinogenic substances such as silica dust, arsenical compounds or gamma radiation), the lack of protective measures in the earlier miner cohorts and finally the fact that radon concentration in mines is usually higher than that observed in homes.

The geographical areas where the published studies have been performed could play an important role on the results obtained. Those studies performed in radon prone areas seem to find a risk for residential radon exposure and those performed in areas with low exposure seem to show no effect. This appreciation has been observed by Kreuzer et al. in Germany [13], who established two different areas with mean concentrations of 35 Bq/m³ in one setting compared with 73 Bq/m³ on the other. These authors did not find an association in the area with low exposure (most of the individuals had radon concentrations below 50 Bq/m³) and a significant effect was found in the area with high exposure (ERR of 0.6 for each 100 Bq/m³). Other study which recruited only women [14] had radon concentrations below 50 Bq/m³ for cases and controls, and only 58% of cases had radon measurements available compared with 84% in controls.

The biologic mechanism used by radon descendants to produce lung cancer is not well known. It could possible imply genetic and epigenetic changes in the neoplastic process. Polonium 218 and 214

emit alpha particles that can induce mutations in the DNA, chromosomal aberrations and finally a deregulation of the cell cycle [27].

It is estimated that the induction period of lung cancer due to radon exposure is between 5 and 25 years [28]. Many of the available studies only measured one dwelling (the last occupied by the study participant) and did not have information on past residences. Other studies used the geographical setting of the house to estimate indoor radon concentration [16]. The possibility of misclassification in radon exposure by participants in some of the assessed studies is therefore present. Some studies have evaluated the length of occupancy of the dwelling. This is the case of the Schoenberg et al. study [23], where the occupation length was 26 and 27 years for cases and controls, respectively. Similar data were obtained in other investigations, i.e., 24 years [14] or 26 years [12] of mean occupation. The Iowa Radon Lung Cancer Study [21] excluded those individuals living less than 20 years in the last dwelling. The American pooling study [11] found a similar effect for radon exposure in ever and never smokers. Nevertheless, when the analysis was restricted to individuals who have lived in two houses or less during more than 20 years [20], the effect in never smokers was higher (EOR per 100 Bq/m³ 0.22 vs. 0.13 for ever smokers).

Other risk factors of lung cancer such as risk occupations or environmental tobacco smoke (ETS) could modulate the effect of residential radon in never smokers. The study by Lagarde et al. [12] suggests that there is a synergism between residential radon and environmental tobacco smoke. The ERR for those exposed to ETS was 0.29 (95%CI –0.03 to 1.24) vs. 0.02 (95%CI –0.06 to 0.32) for those non-exposed to ETS.

This review has some advantages. It is a systematic review, so the risk of having missed relevant information is scarce due to the exhaustiveness of the search strategy. We have also obtained the same information from all the included studies and the search results were reviewed by two of the authors independently. The external validity of the results is high, since the included studies have been performed in different geographic areas with heterogeneous radon concentrations. Finally, we developed a quality scale to assess the included papers and the average scoring has been 6.9 over 10 points, which is quite good. The pooling studies have high quality and most of the investigations assessed have adjusted the results for more than two variables. The studies have a relatively high number of never smokers, though the number of never smoking cases is relatively low compared with controls.

This review has also some limitations. The main one is the heterogeneity in the methodology of the studies reviewed. This issue did not allow performing a meta-analysis, whose quantitative results could allow more straightforward conclusions. Many studies were excluded after reading the full text because they did not differentiate among ever and never smokers when presenting the results. Many of the included studies did not inform about the gender, age or even residential radon distribution among never smoking cases and controls and therefore a meta-analysis is not possible. Some investigations have estimated residential radon concentration instead of measuring it directly at the participant's dwelling [16].

To conclude, the exposure to residential radon might increase the risk of lung cancer for never smokers. Nevertheless, more research should be addressed in order to know exactly the magnitude of this risk. To this end, more well-designed case-control studies are necessary as is the case of the LCRINS study (Lung Cancer Risk Factors in Never Smokers), whose preliminary results [29] have observed an important association between residential radon and lung cancer. This study is being performed in an area with high exposure [25] and has recruited to date 200 never smoking lung cancer cases and more than 300 never smoking controls. It

is also necessary to increase radon awareness among citizens and administrations in order they can establish the necessary protective and mitigation measures against residential radon.

Funding

This paper has been funded by a competitive research grant of the Xunta de Galicia: 10CSA208057PR "Risk factors of lung cancer in never smokers: a multicenter case-control study in the North-west of Spain."

Conflict of Interest

The authors declare not to have any conflict of interest.

References

- [1] A. Jemal, F. Bray, M.M. Center, J. Ferlay, E. Ward, D. Forman, Global cancer statistics, *CA Cancer J. Clin.* 61 (2) (2011) 69–90.
- [2] M. Malvezzi, P. Bertuccio, F. Levi, C. La Vecchia, E. Negri, European cancer mortality predictions for the year 2013, *Ann. Oncol.* 24 (3) (2013) 792–800.
- [3] J. Ferlay, H.-R. Shin, F. Bray, D. Forman, C. Mathers, D.M. Parkin, Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008, *Int. J. Cancer* 127 (12) (2010) 2893–2917.
- [4] S. Sun, J.H. Schiller, A.F. Gazdar, Lung cancer in never smokers – a different disease, *Nat. Rev. Cancer* 7 (10) (2007) 778–790.
- [5] R. Govindan, Lung cancer in never smokers: a new hot area of research, *Lancet Oncol.* 11 (4) (2010) 304–305.
- [6] J. Subramanian, R. Govindan, Molecular genetics of lung cancer in people who have never smoked, *Lancet Oncol.* 9 (7) (2008) 676–682.
- [7] World Health Organization, Handbook on Indoor Radon: A Public Health Perspective, WHO, Geneva, Switzerland, 2009.
- [8] M. Pérez-Ríos, J.M. Barros-Dios, A. Montes-Martínez, A. Ruano-Ravina, Attributable mortality to radon exposure in Galicia, Spain. Is it necessary to act in the face of this health problem?, *BMC Public Health* 10 (2010) 256.
- [9] A citizen's guide to radon (monograph on the Internet), Environmental Protection Agency, Washington, DC, US. Available from: <http://www.epa.gov/radon/pdfs/Federal_Radon_Action_Plan.pdf>.
- [10] S. Darby, D. Hill, A. Auvinen, J.M. Barros-Dios, H. Baysson, F. Bochicchio, et al., Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies, *BMJ* 330 (7485) (2005) 223.
- [11] D. Krewski, J.H. Lubin, J.M. Zielinski, M. Alavanja, V.S. Catalan, R.W. Field, et al., Residential radon and risk of lung cancer: a combined analysis of 7 North American case-control studies, *Epidemiology* 16 (2) (2005) 137–145.
- [12] F. Lagarde, G. Axelsson, L. Damber, H. Mellander, F. Nyberg, G. Pershagen, Residential radon and lung cancer among never-smokers in Sweden, *Epidemiology* 12 (4) (2001) 396–404.
- [13] M. Kreuzer, M. Gerken, L. Kreienbrock, J. Wellmann, H.E. Wichmann, Lung cancer in lifetime nonsmoking men – results of a case-control study in Germany, *Br. J. Cancer* 5:84 (1) (2001) 134–140.
- [14] M. Kreuzer, J. Heinrich, L. Kreienbrock, A.S. Rosario, M. Gerken, H.E. Wichmann, Risk factors for lung cancer among nonsmoking women, *Int. J. Cancer* 100 (6) (2002) 706–713.
- [15] S. Darby, D. Hill, H. Deo, A. Auvinen, J.M. Barros-Dios, H. Baysson, et al., Residential radon and lung cancer – detailed results of a collaborative analysis of individual data on 7148 persons with lung cancer and 14,208 persons without lung cancer from 13 epidemiologic studies in Europe, *Scand. J. Work Environ. Health* 32 (Suppl. 1) (2006) 1–83.
- [16] M.C. Turner, D. Krewski, Y. Chen, C.A. Pope 3rd, S. Gapstur, M.J. Thun, Radon and lung cancer in the American Cancer Society cohort, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 20 (3) (2011) 438–448.
- [17] J.H. Lubin, Studies of radon and lung cancer in North America and China, *Radiat. Protect. Dosim.* 104 (4) (2003) 315–319.
- [18] Z. Wang, J.H. Lubin, L. Wang, S. Zhang, J.D. Boice Jr., H. Cui, et al., Residential radon and lung cancer risk in a high-exposure area of Gansu Province, China, *Am. J. Epidemiol.* 155 (6) (2002) 554–564.
- [19] W.J. Blot, Z.Y. Xu, J.D. Boice Jr., D.Z. Zhao, B.J. Stone, J. Sun, et al., Indoor radon and lung cancer in China, *J. Natl. Cancer Inst.* 82 (12) (1990) 1025–1030.
- [20] D. Krewski, J.H. Lubin, J.M. Zielinski, M. Alavanja, V.S. Catalan, R.W. Field, et al., A combined analysis of North American case-control studies of residential radon and lung cancer, *J. Toxicol. Environ. Health A* 69 (7) (2006) 533–597.
- [21] R.W. Field, D.J. Steck, B.J. Smith, C.P. Brus, E.F. Fisher, J.S. Neuberger, et al., The Iowa radon lung cancer study – phase I: residential radon gas exposure and lung cancer, *Sci. Total Environ.* 272 (1–3) (2001) 67–72.
- [22] M.C. Alavanja, R.C. Brownson, J.H. Lubin, E. Berger, J. Chang, J.D. Boice Jr., Residential radon exposure and lung cancer among nonsmoking women, *J. Natl. Cancer Inst.* 86 (24) (1994) 1829–1837.
- [23] J.B. Schoenberg, J.B. Klotz, H.B. Wilcox, G.P. Nicholls, M.T. Gil-del-Real, A. Sternhagen, et al., Case-control study of residential radon and lung cancer among New Jersey women, *Cancer Res.* 50 (20) (1990) 6520–6524.

- [24] G. Pershagen, G. Akerblom, O. Axelson, B. Clavensjö, L. Damber, G. Desai, et al., Residential radon exposure and lung cancer in Sweden, *N. Engl. J. Med.* 330 (3) (1994) 159–164.
- [25] J.M. Barros-Dios, A. Ruano-Ravina, M. Pérez-Ríos, M. Castro-Bernárdez, J. Abal-Arca, M. Tojo-Castro, Residential radon exposure, histologic types, and lung cancer risk. A case-control study in Galicia, Spain, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 21 (6) (2012) 951–958.
- [26] 90/143/Euratom: commission recommendation of 21 February 1990 on the protection of the public against indoor exposure to radon. (<<http://www.europa.eu.int/comm/environment/radprot/legislation/90143pdf>>).
- [27] A. Ruano-Ravina, M.J. Faraldo-Valles, J.M. Barros-Dios, Is there a specific mutation of p53 gene due to radon exposure? A systematic review, *Int. J. Radiat. Biol.* 85 (7) (2009) 614–621.
- [28] National Research Council, Health Effects of Exposure to Radon: Committee on Health Risks of Exposure to Radon (BEIR VI), National Academy Press, Washington, DC, 1999.
- [29] A. Ruano-Ravina, L. Prini-Guadalupe, J.M. Barros-Dios, J. Abal-Arca, V. Leiro-Fernández, A.I. González-Silva, et al., Exposure to residential radon and lung cancer in never-smokers: the preliminary results of the LCRINS study, *Arch. Bronconeumol.* 48 (11) (2012) 405–409.



5. Cáncer de pulmón en nunca fumadores:un estudio de casos y controles en Galicia





Lung cancer in never-smokers: a case-control study in a radon-prone area (Galicia, Spain)

María Torres-Durán¹, Alberto Ruano-Ravina^{2,3}, Isaura Parente-Lamelas⁴, Virginia Leiro-Fernández¹, José Abal-Arca⁴, Carmen Montero-Martínez⁵, Carolina Pena-Álvarez⁶, Francisco Javier González-Barcala⁷, Olalla Castro-Añón⁸, Antonio Golpe-Gómez⁷, Cristina Martínez⁹, María José Mejuto-Martí¹⁰, Alberto Fernández-Villar¹ and Juan Miguel Barros-Dios^{2,3,11}

Affiliations: ¹Service of Pneumology, University Hospital Complex of Vigo, Vigo, Spain. ²Dept of Preventive Medicine and Public Health, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain. ³CIBER de Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP, Spain. ⁴Service of Pneumology, Ourense Hospital Complex, Spain. ⁵Service of Pneumology, University Hospital Complex of A Coruña, A Coruña, Spain. ⁶Service of Oncology, Pontevedra Hospital Complex, Pontevedra, Spain. ⁷Service of Pneumology, Santiago de Compostela University Clinic Hospital, Santiago de Compostela, Spain. ⁸Service of Pneumology, Hospital Lucus Augusti, Lugo, Spain. ⁹National Institute of Silicosis, University Hospital of Asturias, Oviedo, Spain. ¹⁰Service of Pneumology, Hospital Arquitecto Marcide, Ferrol, Spain. ¹¹Service of Preventive Medicine, University Hospital Complex of Santiago de Compostela, A Coruña Spain.

Correspondence: Alberto Ruano-Ravina, Dept of Preventive Medicine and Public Health, School of Medicine, C/San Francisco s/n, University of Santiago de Compostela, 15782. Santiago de Compostela, Spain.
E-mail: alberto.ruano@usc.es

ABSTRACT The aim of the study was to assess the effect of residential radon exposure on the risk of lung cancer in never-smokers and to ascertain if environmental tobacco smoke modifies the effect of residential radon.

We designed a multicentre hospital-based case-control study in a radon-prone area (Galicia, Spain). All participants were never-smokers. Cases had an anatomopathologically confirmed primary lung cancer and controls were recruited from individuals undergoing minor, non-oncological surgery. Residential radon was measured using alpha track detectors.

We included 521 individuals, 192 cases and 329 controls, 21% were males. We observed an odds ratio of 2.42 (95% CI 1.45–4.06) for individuals exposed to ≥ 200 Bq·m⁻³ compared with those exposed to < 100 Bq·m⁻³. Environmental tobacco smoke exposure at home increased lung cancer risk in individuals with radon exposure > 200 Bq·m⁻³. Individuals exposed to environmental tobacco smoke and to radon concentrations > 200 Bq·m⁻³ had higher lung cancer risk than those exposed to lower radon concentrations and exposed to environmental tobacco smoke.

Residential radon increases lung cancer risk in never-smokers. An association between residential radon exposure and environmental tobacco smoke on the risk of lung cancer might exist.



@ERSpublications

Residential radon exposure increases risk of lung cancer in never-smokers, ETS exposure may raise radon effect <http://ow.ly/xRVte>

For editorial comments see page 850.

Earn CME accreditation by answering questions about this article. You will find these at erj.ersjournals.com/misc/cmeinfo.xhtml

Received: Jan 26 2014 | Accepted after revision: June 04 2014 | First published online: July 17 2014

Support statement: This paper was funded by a competitive research grant from the Xunta de Galicia: 10CSA208057PR “Risk factors of lung cancer in never smokers: a multicenter case-control study in the Northwest of Spain.”

Conflict of interest: None declared

Copyright ©ERS 2014

Introduction

Lung cancer is currently the leading cause of cancer death worldwide. Tobacco consumption is the most important risk factor for lung cancer; however, between 15–25% of all lung cancer cases occur in never-smokers [1]. Recent research suggests that lung cancer in never-smokers could be a different disease than lung cancer in smokers, since different molecular pathways are present in never-smokers' lung cancer [2, 3]. These patients also have higher survival, a different age of onset and have mainly adenocarcinomas [4, 5].

Residential radon exposure is the second risk factor of lung cancer after tobacco consumption and the first risk factor for never-smokers [6]. Residential radon was declared a human carcinogen in 1987 by the World Health Organization (WHO) and in 1988 by the US Environmental Protection Agency (EPA). The US EPA considers an action level of 148 Bq·m⁻³ whereas WHO has recently lowered the action level to 100 Bq·m⁻³ [6, 7].

Two pooling studies, which included case-control studies performed in Europe and North America, found a linear relationship between residential radon exposure and lung cancer risk [8, 9]. The European pooling included 884 never-smoker cases and 5418 never-smoker controls. In the latter subgroup, there is an excess of relative risk of 10.6% per 100 Bq·m⁻³ was observed, slightly higher than the risk observed for ex- and current-smokers. In the American pooling study there was no difference between ever- and never-smokers for risk of lung cancer. In both groups the excess of relative risk was 10%. Very few case-control studies [10–12] have been performed that have included never-smokers and the results are conflicting. A recent systematic review [13] suggests a possible relationship between residential radon exposure and lung cancer in never-smokers and it seems that there is a dose-response pattern.

A problem that appears when assessing the relationship between residential radon and lung cancer is the low variability in radon concentrations, which makes it difficult to assess possible dose-response patterns. Galicia, the study area, has been characterised as a radon-prone region by previous studies [14, 15]. Furthermore, Galician population has low mobility compared with other populations, which facilitates the attribution of lung cancer to radon exposure [15].

Environmental tobacco smoke (ETS) is a risk factor for lung cancer. In 1992, it was recognised as a human carcinogen by the US EPA [16]. Only one study has suggested that there is a synergism between residential radon and ETS [12]. This synergism could be explained because radon and tobacco smoke may have a different carcinogenic mechanism, with different mutational patterns for each risk factor [17].

The aim of the present study is to assess the effect of residential radon exposure on the risk of lung cancer in never-smokers and to ascertain if ETS exposure can modify the effect of residential radon.

Material and methods

Design and setting

We designed a multicentre hospital-based case-control study in the Northwest of Spain (Galicia and Asturias). All public hospitals in Galicia (n=7) and the most important hospital in Asturias (Hospital Central de Asturias) took part. 95% of the patients in the study population area had universal healthcare coverage. Lung cancer diagnosis and staging was only performed in the hospitals included in the study. The study area comprised of both urban and rural areas, and ~50% of the population lived in detached houses in the countryside.

Cases and controls were recruited between January 2011 and June 2013. All participants were never-smokers. A never-smoker was defined as: 1) an individual reporting <100 cigarettes in a lifetime or 2) had not smoked for 6 months. To be included, cases had to have an anatomopathologically confirmed lung cancer. Cases and controls had to be aged >30 years with no upper age limit. Individuals with previous cancers were excluded. Cases were identified by pneumologists assigned to the lung cancer rapid-diagnosis pathway at each hospital.

Controls were recruited from ambulatory individuals undergoing minor, non-oncological surgery. The following hospitals provided controls: Santiago de Compostela, Ourense, Vigo and Lugo; the first three hospitals cover geographic areas that have slightly higher residential radon concentrations than the Lugo area. Controls were selected using a frequency sampling on age and sex distribution regarding cases in order to assure comparability between cases and controls on these two variables.

The study protocol was approved by the Galician Committee of Research Ethics (reference 2010/295) and all participants signed written consent for participation.

Data collection and radon measurement

All participants were personally interviewed at hospital by trained researchers using a questionnaire. They were asked about different aspects of their lifestyle, with special emphasis on ETS exposure, leisure time

exposures, diet, and alcohol consumption. Participants provided a biological sample of 3 mL of blood in order to analyse genetic polymorphisms and its relation with lung cancer onset.

We retrieved detailed information on ETS exposure from all participants. We asked them if they had or had not lived with a smoker during the last 20 years. In an affirmative case we asked about the relationship, the number of years of cohabitation, and the number of cigarettes per day smoked by the cohabitant. We collected information of up to four smoking cohabitants. We also collected information for ETS exposure during childhood or at work. Since the most relevant exposure for lung cancer appearance is ETS at home and due to changes regarding smoking at work (enforced by law) in the recent years, we only considered ETS exposure at home in our analysis.

The interviewer gave the participants a radon detector to take home and positioning instructions, which included a picture on how to correctly position the detector in the home. Participants also received a prepaid envelope to send back the detector to the coordinating centre once the measurement period had finished. The detector was of the alpha-track type (CR-39; Radosys Inc., Budapest, Hungary). The detector was placed in the participant's bedroom, at a height between 60 and 180 cm from the floor, away from doors, windows, heating and electrical devices. The minimum period of exposure was 3 months. 1 week after the detector was given to the patient, a researcher phoned the participant. This was undertaken in order to ensure the correct positioning of the device and to answer any doubts or questions the participant may have had. Once the exposure period finished, another phone call was made to inform the participant that he/she should send back the radon detector. Specific instructions for sealing the device, once it was retired from use, were given. The devices were read at the Galician Radon Laboratory (Santiago de Compostela, Spain), which has been certified by the University of Cantabria, with excellent results in intercomparison exercises [18]. We also performed periodical quality controls with blanks and sending detectors to other radon laboratories for intercomparison purposes. Radon measurements were seasonally adjusted in order to consider radon variability throughout the year. We sent to the participants the results of the radon measurements, with specific recommendations depending on the radon concentration observed at each home.

Statistical analysis

We performed a bivariate descriptive analysis to determine the distribution of the study variables according to the case or control status. Following this analysis, we used a multiple logistic regression where the dependent variable was the case or controls status and the independent variable residential radon exposure broken down in four categories (≤ 100 , 101–147, 148–199 and ≥ 200 Bq·m⁻³). As adjustment variables, we introduced in the model age (continuous), sex, and ETS exposure defined as having lived with a smoker or not for >20 years. We repeated the same analysis but only including females and also including only individuals who had lived ≥ 20 years in the same dwelling.

To assess if ETS exposure at home, defined as the time living with a smoker modified the risk of lung cancer due to residential radon, we created a variable with six categories through syntaxes. This variable combined two categories for residential radon (<200 and ≥ 200 Bq·m⁻³) and three for years living with a smoker (0, 1–35 and ≥ 36 years). The results were adjusted by age and sex. All the results are expressed as odds ratios with 95% confidence intervals. The software used for the analysis was IBM SPSS v20 (IBM, Armonk, NY, USA).

Results

521 individuals, 192 cases and 329 controls were included. The participation rate was high, $>90\%$ of cases and 75% of controls accepted to take part in the study. 15 cases (7.8% of the total included) were recruited in Asturias. The sex distribution was very similar among cases and controls and also the age distribution. 21% were males and the median age was 70 years for cases and controls. Education levels were similar between both groups and the percentage of individuals who had worked in risk occupations for lung cancer did not differ between cases and controls. More cases than controls lived in rural areas, but there were no statistically significant differences between radon concentrations in each of the habitats, though residential radon was slightly higher in rural areas. Radon exposure was considerably higher among cases compared with controls. 48% of cases had residential radon exposure >200 Bq·m⁻³ compared with 29.4% for the controls. The returning rate of radon detectors was 177 (92.2%) out of 192 for cases and 272 (82.6%) out of 329 for controls. The median number of years living in the measured home was 30 years for cases and 36 years for controls. The percentage of controls living with smokers in adulthood was 45.1% compared with 42.2% in cases ($p=0.051$). Regarding histological types, 77.5% had adenocarcinoma, followed by 10.0% with squamous cell carcinoma. The sample characteristics appear on [table 1](#).

TABLE 1 Patients in the study characteristics

Variable	Cases	Controls
Patients n	192	329
Age years median (range)/25–75 percentile	70 (34–87)/61–77	70 (43–90)/63.5–79
Sex		
Female	153 (79.7)	259 (78.7)
Male	39 (20.3)	70 (21.3)
Education		
No formal studies	49 (26.1)	51 (15.5)
Primary school	114 (60.6)	246 (74.7)
High school	13 (6.9)	19 (5.8)
University degree	12 (6.4)	13 (4.0)
Have worked in risk occupations for lung cancer[#]		
No	163 (87.2)	281 (87.3)
Yes	24 (12.8)	41 (12.7)
Participant's habitat		
Urban	77 (40.5)	74 (22.6)
Rural	113 (59.5)	254 (77.4)
Residential radon exposure Bq·m⁻³		
≤100	36 (20.3)	73 (26.9)
101–147	24 (13.6)	61 (22.4)
148–199	32 (18.1)	58 (21.3)
≥200	85 (48.0)	80 (29.4)
Years living in the measured dwelling median (25–75 percentiles)	30 (17–44)	36 (20–52)
Exposure to ETS at home in the last 20 years		
Yes	81 (42.2)	148 (45.1)
No	111 (57.8)	180 (54.9)
Histological types		
Adenocarcinoma	148 (77.5)	
Squamous cell carcinoma	19 (10.0)	
Small cell carcinoma	12 (6.3)	
Large cell carcinoma	6 (3.1)	
Other histological types	6 (3.1)	

Data are presented as n (%) unless otherwise stated. ETS: environmental tobacco smoke. [#]: following the classification proposed by AHRENS AND MERLETTI [19].

Regarding the effect of residential radon on lung cancer risk in never-smokers, we observed an OR of 2.42 (95% CI 1.45–4.06) for individuals exposed to concentrations $>200 \text{ Bq}\cdot\text{m}^{-3}$, taking those individuals exposed to $<100 \text{ Bq}\cdot\text{m}^{-3}$ as a reference. The other exposure categories did not show a significant effect. When we restricted the analysis to only females, we observed an OR 2.84 (95% CI 1.58–5.09) for those exposed $>200 \text{ Bq}\cdot\text{m}^{-3}$. Finally, for individuals who had lived for ≥ 20 years in the same dwelling, we found 1.83 OR (95% CI 1.01–3.30) when patients were exposed to $\geq 200 \text{ Bq}\cdot\text{m}^{-3}$ compared with those exposed to $<100 \text{ Bq}\cdot\text{m}^{-3}$. The effect of radon exposure on lung cancer risk can be observed in [table 2](#).

The effect modification, due to exposure to ETS, on the relationship between residential radon and lung cancer is shown in [table 3](#). The risk of lung cancer does not increase with the number of years living with a smoker for individuals exposed to residential radon $<200 \text{ Bq}\cdot\text{m}^{-3}$. Nevertheless, for individuals exposed to $>200 \text{ Bq}\cdot\text{m}^{-3}$ the risk of lung cancer is higher for all categories of ETS exposure when compared with their counterparts exposed to radon levels $<200 \text{ Bq}\cdot\text{m}^{-3}$. Individuals exposed to $>200 \text{ Bq}\cdot\text{m}^{-3}$ and who have not lived with a smoker show a risk of 1.99 (95% CI 1.16–3.41) and this risk changes to 2.75 (95% CI 1.44–5.25) for those who have lived 1–35 years with a smoker. The last category has a nonsignificant OR of 0.63, although there were only seven cases and 20 controls in it.

Discussion

The results of the present study show that residential radon increases the risk of lung cancer in never-smokers when they are exposed to indoor levels $>200 \text{ Bq}\cdot\text{m}^{-3}$. The risk is more than two-fold when compared with those participants exposed to levels $<100 \text{ Bq}\cdot\text{m}^{-3}$. The risk is similar for females and for individuals having

TABLE 2 Residential radon exposure and risk for lung cancer

	Radon exposure Bq·m ⁻³			
	≤100	101–147	148–199	≥200
Patients				
Cases	36 (20.3)	24 (13.5)	32 (32.8)	85 (48)
Controls	73 (26.8)	61 (22.4)	58 (21.3)	80 (29.4)
OR (95% CI) [#]	1 [§]	0.84 (0.45–1.56)	1.14 (0.63–2.06)	2.33 (1.40–3.89)
OR (95% CI) [†]	1 [§]	0.80 (0.43–1.50)	1.16 (0.64–2.11)	2.42 (1.45–4.06)
Females				
Cases	29 (20.7%)	20 (14.3%)	24 (17.1)	67 (47.8)
Controls	60 (28.3%)	46 (21.7%)	51 (24.01)	55 (25.9)
OR (95% CI) [†]	1 [§]	0.87 (0.43–1.75)	1.00 (0.52–1.95)	2.84 (1.58–5.09)
Patients at same dwelling ≥20 years				
Cases	30 (24.6)	15 (12.3)	22 (18.0)	55 (45.1)
Controls	57 (28.8)	37 (18.7)	37 (18.7)	67 (33.8)
OR (95% CI) [†]	1 [§]	0.76 (0.36–1.61)	1.18 (0.59–2.36)	1.83 (1.01–3.30)

Data are presented as n (%) unless otherwise stated. [#]: adjusted for sex and age; [†]: adjusted for sex, age and environmental tobacco-smoke exposure at home; [‡]: adjusted for age and environmental tobacco-smoke exposure at home; [§]: no confidence interval as reference category.

lived ≥20 years in the same dwelling. Our study is the first to suggest a possible association between residential radon exposure and ETS on the risk of lung cancer.

The present study provides important insights into the health effects of radon exposure in never-smokers, since very few case–control studies have been performed in never-smokers. We observed that the risk becomes significant when levels of radon are >200 Bq·m⁻³; however, the action level as recommended by US EPA is 148 Bq·m⁻³ and WHO recently recommended the action level as 100 Bq·m⁻³ [6, 7]. The US EPA and WHO recommendations are based on studies that mainly involved ever-smokers [8, 9]. There is an interaction between radon and smoking on the risk of lung cancer, additive or submultiplicative [8, 15, 20], therefore, the residential radon concentrations necessary to promote lung cancer in ever-smokers should be lower than in never-smokers. The present results confirm this hypothesis; where a significant risk of lung cancer appears only at high concentrations of residential radon (>200 Bq·m⁻³). This holds true when analysing joint exposure to ETS and indoor radon. In the current study it was decided to use 100, 148 and 200 Bq·m⁻³ as the cut-off points for radon exposure. 100 Bq·m⁻³ had to be used as the first category because few individuals were exposed to radon concentrations <50 Bq·m⁻³ (n=26). However, this first radon level cut-off point is higher than those used in other studies [8, 11, 12, 21–23]. The second cut-off point corresponded to the US EPA action level (148 Bq·m⁻³), and the final cut-off point (200 Bq·m⁻³) is the recommended indoor radon concentration for new houses in the European Union [24].

Available studies on radon and lung cancer in never-smokers show quite similar results. However, most of them were not designed to assess the risk of lung cancer in never-smokers and only present the results as a subanalysis of the main research [8, 9, 21, 23, 25, 26]. Studies that exclusively involved never-smokers or had a high sample size of never-smokers in the overall sample, observed a linear increase in excess of the relative risk (ERR) with exposure to residential radon of 0.106 (95% CI -0.09–0.42) per 100 Bq·m⁻³ in the European pooling study [8] and an ERR of 0.28 (95% CI -0.05–1.05) in the study by LAGARDE *et al.* [12]. The two most important studies performed in never-smokers are the European pooling study [8] and the study by LAGARDE *et al.* [12]. Both studies have shown a dose–response effect for radon and lung cancer in never-smokers. The European pooling study shows a statistical significant effect from 100 Bq·m⁻³ (OR 1.23, 95% CI 1.02–1.48) and the risk increases with radon exposure. The study by LAGARDE *et al.* [12] shows a significant effect at 140 Bq·m⁻³ (OR 1.4, 95% CI 1.0–2.1). These results show that the risk for lung cancer might be evident at <200 Bq·m⁻³ for never-smokers. A recent systematic review published by our group [13], concluded that it seems to be a dose–response relationship between residential radon and lung cancer in never-smokers. Nevertheless, the results obtained by the different case–control studies mainly depend on the study setting, with those investigations performed in radon-prone areas tending to obtain significant risks and those in areas with low-dose residential radon showing no effect [11].

TABLE 3 Environmental tobacco-smoke exposure, residential radon and risk of lung cancer

Radon [#] Bq·m ⁻³	Living with smokers in the same dwelling [‡] years											
	0				1–35				≥36			
	Total	Cases	Controls	OR (95% CI)	Total	Cases	Controls	OR (95% CI)	Total	Cases	Controls	OR (95% CI)
<200	174	64	110	1 ⁺	75	21	54	0.57 (0.31–1.06)	36	8	28	0.44 (0.19–1.03)
≥200	84	44	40	1.99 (1.16–3.41)	53	33	20	2.75 (1.44–5.25)	27	7	20	0.63 (0.25–1.56)

Data are presented as n unless otherwise stated. [#]: residential exposure [‡]: odds ratio adjusted for sex and age; ⁺: no confidence interval as reference category.

The slightly higher risk of lung cancer observed when only females were analysed could be due to several explanations: hormonal factors, higher exposure to passive smoking than males [27], or in fact that Galician females spend more time at home than males, since most of the included females were housewives.

An interesting result is the effect modification observed with ETS exposure and residential radon. For individuals exposed to >200 Bq·m⁻³ the risk of lung cancer increases with the number of years living with a smoker, with the exception of the last category that was composed of individuals who had lived >35 years with a smoker. For this category there were only 27 individuals, seven cases and 20 controls and, therefore, this particular result cannot be considered conclusive. ETS and radon are human lung carcinogens [28, 29] and it is biologically plausible an association between both risk factors. Since there is an interaction between radon and active smoking, an interaction between radon and ETS is highly possible. Nevertheless, lung cancer risk entailed by ETS exposure is much lower than that posed by active smoking and, therefore, we would need higher radon concentrations and prolonged periods of ETS exposure to find out if such an association exists. In our case, we divided ETS exposure at home into three categories, taking into account that for active smoking it is the duration of smoking that is more important than the number of cigarettes smoked per day for lung cancer risk [30]. The possibility of a joint effect could also be supported due to the different carcinogenic mechanisms of ETS substances [31, 32] and radon exposure, which is largely unknown [17]. It is important to highlight that ETS exposure is very difficult to measure. A latency period for lung cancer induction has not been defined and there is no consensus about the best way to measure (and integrate) the effects of ETS exposure than can come from different sources [33]. Nevertheless, ETS exposure at home is the most relevant exposure for lung cancer.

The present study has been performed in a radon-prone area, which is an important advantage because it allows the assessment of dose–response effect of residential radon. In fact, the high levels of radon in Galicia places the population in a natural experiment [34]. Previous studies [14, 15] have observed that ~10–12% of Galician dwellings have residential radon levels >200 Bq·m⁻³. In the present study 29.4% of the controls had residential radon >200 Bq·m⁻³. The difference is probably due to previous studies not including areas of Southern Galicia that have naturally high levels of radon, which we included in the present study. There are two more remarkable advantages. The first advantage was the high rate of radon devices returning from cases and controls, > 90% for cases and 80% for controls. This was due to the thorough follow-up with the participants, mainly through phone calls. To our knowledge, these figures are the highest reported in the literature. The second advantage is the high number of years that the participants have lived at the same home. The median number of years in the measured dwelling was 30 years and 36 years for cases and controls, respectively, and a low percentage lived <20 years. These results are similar to other studies [15, 35], facilitating an easier attribution of lung cancer to radon exposure in comparison with other settings. Finally, the multicentre nature of our study increases its external validity and has allowed the achievement of a relatively high sample size, considering that lung cancer in never-smokers is a rather infrequent disease.

Our study also has some limitations. We have not been able to separately analyse the effect of residential radon on males, since the frequency of never-smoking males is low, with only 20% of all cases being male. Other investigation in the same area observed similar results [15], with 23.4% of males in a large series of never-smoking lung cancer cases. The percentage is also similar (20.7%) in a study performed in Taiwan, with >1500 lung cancer cases [16]. Regarding ETS there is no standardised measurement for this exposure [33] and we have chosen as a proxy for this exposure the years living with a smoker in the same home without considering the number of daily cigarettes per day for each inhabitant. Nevertheless, the

measurement of ETS is extremely complex, because we should take into account the number of cigarettes smoked in the presence of the participant, the number of days (including or not the days during the weekend) and so on. Recall bias might be present, with cases trying to make a greater effort in remembering past exposures to ETS compared with controls. This information bias could be greater for individuals who have lived for a longer period with a smoker. Our trained interviewers tried to avoid this bias performing standardised interviews. There is a low possibility of a selection bias for the included lung cancer cases and controls. Practically all the population living in the studied area has universal healthcare coverage and, to our knowledge, lung cancer diagnosis is not undertaken outside of the participating hospitals. Since the radon device was given at the time of diagnoses, there is a very low probability of selection bias for cases. Controls were selected at four participating hospitals. Three of these hospitals are placed in areas known to have slightly higher residential radon concentrations and this fact could bias the results towards the null hypothesis (no effect for radon). This has not been the case. When we have analysed the results excluding lung cancer cases from hospitals, with *a priori*, lower radon concentrations in their catchment area (Asturias, La Coruña, Lugo and Ferrol), the results varied very little (data not shown). These hospitals contributed with 56 cases, accounting for 29% of all cases.

To conclude, residential radon is a risk factor for lung cancer in never-smokers. The risk is apparent for levels $>200 \text{ Bq}\cdot\text{m}^{-3}$ and is practically the same when we restrict the analysis to females or to individuals who have lived for a minimum of 20 years in the same dwelling. There seems to be a joint effect of residential radon with ETS exposure, with individuals with both exposures having a higher risk of lung cancer. These results support preventive and awareness activities to also be directed to never-smokers, with the objective to reduce their exposure to residential radon. Public health authorities should consider including in their messages the higher risk that is posed by residential radon when ETS is present.

References

- 1 Ferlay J, Shin HR, Bray F, *et al*. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893–2917.
- 2 Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers – a different disease. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 778–790.
- 3 Rudin CM, Avila-Tang E, Harris CC, *et al*. Lung cancer in never smokers: molecular profiles and therapeutic implications. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 5646–5661.
- 4 Yano T, Miura N, Takenaka T, *et al*. Never-smoking nonsmall cell lung cancer as a separate entity: clinicopathologic features and survival. *Cancer* 2008; 113: 1012–1018.
- 5 Samet JM, Avila-Tang E, Boffetta P, *et al*. Lung cancer in never smokers: clinical epidemiology and environmental risk factors. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 5626–5645.
- 6 US Environmental Protection Agency. A Citizen's Guide to Radon: The Guide to Protecting Yourself and Your Family from Radon. Washington, US Environmental Protection Agency, 2012. Available from: www.epa.gov/radon/pubs/citguide.html
- 7 Zeeb H, Shannoun F. WHO Handbook on Indoor Radon: a Public Health Perspective. Geneva, World Health Organization, 2009.
- 8 Darby S, Hill D, Auvinen A, *et al*. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ* 2005; 330: 223.
- 9 Krewski D, Lubin JH, Zielinski JM, *et al*. Residential radon and risk of lung cancer: a combined analysis of 7 North American case-control studies. *Epidemiology* 2005; 16: 137–145.
- 10 Kreuzer M, Heinrich J, Kreienbrock L, *et al*. Risk factors for lung cancer among nonsmoking women. *Int J Cancer* 2002; 100: 706–713.
- 11 Kreuzer M, Gerken M, Kreienbrock L, *et al*. Lung cancer in lifetime nonsmoking men - results of a case-control study in Germany. *Br J Cancer* 2001; 84: 134–140.
- 12 Lagarde F, Axelsson G, Damberg L, *et al*. Residential radon and lung cancer among never-smokers in Sweden. *Epidemiology* 2001; 12: 396–404.
- 13 Torres-Durán M, Barros-Dios JM, Fernández-Villar A, *et al*. Residential radon and lung cancer in never smokers: a systematic review. *Cancer Lett* 2014; 345: 21–26.
- 14 Barros-Dios JM, Ruano-Ravina A, Gastelu-Iturri J, *et al*. Factors underlying residential radon concentration: results from Galicia, Spain. *Environ Res* 2007; 103: 185–190.
- 15 Barros-Dios JM, Ruano-Ravina A, Pérez-Ríos M, *et al*. Residential radon exposure, histologic types, and lung cancer risk. A case-control study in Galicia, Spain. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2012; 21: 951–958.
- 16 Environmental Protection Agency. Respiratory Health Effects of Passive Smoking: Lung Cancer and Other Disorders. EPA/600/6-90/006F. Washington, US Environmental Protection Agency, 1992.
- 17 Ruano-Ravina A, Faraldo-Valles MJ, Barros-Dios JM. Is there a specific mutation of p53 gene due to radon exposure? A systematic review. *Int J Radiat Biol* 2009; 85: 614–621.
- 18 Gutierrez-Villanueva JL, Sainz-Fernández C, Fuente-Merino I, *et al*. Intercomparison exercise on external gamma dose rate under field conditions at the laboratory of natural radiation (Saelices el Chico, Spain). *Radiat Prot Dosimetry* 2013; 155: 459–466.
- 19 Ahrens W, Merletti F. A standard tool for the analysis of occupational lung cancer in epidemiologic studies. *Int J Occup Environ Health* 1998; 4: 236–240.
- 20 National Research Council. Effects of Exposures to Radon: BEIR VI. Washington, National Academy Press, 1999.
- 21 Pershagen G, Akerblom G, Axelsson O, *et al*. Residential radon exposure and lung cancer in Sweden. *N Engl J Med* 1994; 330: 159–164.
- 22 Alavanja MC, Brownson RC, Lubin JH, *et al*. Residential radon exposure and lung cancer among nonsmoking women. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1829–1837.

- 23 Schoenberg JB, Klotz JB, Wilcox HB, *et al.* Case-control study of residential radon and lung cancer among New Jersey women. *Cancer Res* 1990; 50: 6520–6524.
- 24 Ripa Di Meana C. Commission Recommendation of 21 February 1990 on the Protection of the Public Against Indoor Exposure to Radon (90/143/Euratom). Brussels, The Commission for the European Communities, 1990. Available from: http://ec.europa.eu/energy/nuclear/radioprotection/doc/legislation/90143_en.pdf
- 25 Field RW, Steck DJ, Smith BJ, *et al.* The Iowa radon lung cancer study – phase I: Residential radon gas exposure and lung cancer. *Sci Total Environ* 2001; 272: 67–72.
- 26 Wang Z, Lubin JH, Wang L, *et al.* Residential radon and lung cancer risk in a high-exposure area of Gansu Province, China. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 554–564.
- 27 Patel JD. Lung cancer in women. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3212–3218.
- 28 Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2004; 83: 1–1452.
- 29 Radon. *In: Man-made Mineral Fibres and Radon. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1988; 43: 173–259.
- 30 Doll R, Peto R, Wheatley K, *et al.* Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994; 309: 901–911.
- 31 Husgafvel-Pursiainen K, Boffetta P, Kannio A, *et al.* p53 mutations and exposure to environmental tobacco smoke in a multicenter study on lung cancer. *Cancer Res* 2000; 60: 2906–2911.
- 32 Lee YJ, Cho BC, Jee SH, *et al.* Impact of environmental tobacco smoke on the incidence of mutations in epidermal growth factor receptor gene in never-smoker patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 487–492.
- 33 Pérez-Ríos M, Schiaffino A, López MJ, *et al.* Questionnaire-based second-hand smoke assessment in adults. *Eur J Public Health* 2013; 23: 763–767.
- 34 Laboratorio de Radón de Galicia. Mapas Mediciones (Maps Measurements). http://www.usc.es/radongal/mapa_med.html Date last accessed: October 13, 2013.
- 35 Barros-Dios JM, Barreiro MA, Ruano-Ravina A, *et al.* Exposure to residential radon and lung cancer in Spain: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 548–555.

6. Radón residencial y características del cáncer de pulmón en nunca fumadores



Residential radon and lung cancer characteristics in never smokers

María Torres-Durán¹, Alberto Ruano-Ravina^{2,3}, Isaura Parente-Lamelas⁴, Virginia Leiro-Fernández¹, José Abal-Arca⁴, Carmen Montero-Martínez⁵, Carolina Pena-Álvarez⁶, Olalla Castro-Añón⁸, Antonio Golpe-Gómez⁷, Cristina Martínez⁹, Rosirys Guzmán-Taveras⁹, María José Mejuto-Martí¹⁰, Mariano Provencio¹¹, Alberto Fernández-Villar¹ & Juan Miguel Barros-Dios^{2,3,12}

¹Service of Neumology, University Hospital Complex of Vigo, ²Department of Preventive Medicine and Public Health, University of Santiago de Compostela, ³CIBER de Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP, ⁴Service of Neumology, Ourense Hospital Complex, ⁵Service of Neumology, University Hospital Complex of A Coruña, ⁶Service of Oncology, Pontevedra Hospital Complex, Pontevedra, ⁷Service of Neumology, Santiago de Compostela University Clinic Hospital, ⁸Service of Neumology, Hospital Lucus Augusti, ⁹National Institute of Silicosis, University Hospital of Asturias, Oviedo, ¹⁰Service of Neumology, Hospital Arquitecto Marcide, Ferrol, ¹¹Service of Oncology, Hospital Puerta de Hierro, Madrid, and ¹²Service of Preventive Medicine, University Hospital Complex of Santiago de Compostela, Spain

Abstract

Purpose: The aim of this study is to assess if there is a relationship between residential radon and lung cancer histological types and patients' age at diagnosis.

Materials and methods: We conducted a multicenter hospital-based case-control study with eight participating hospitals. We included 216 never-smoking cases with primary lung cancer and 329 never-smoking controls. Controls were frequency matched with cases on age and sex distribution. Of them, 198 cases (91.7%) and 275 controls (83.5%) had residential radon measurements.

Results: Lung cancer risk reached statistical significance only for adenocarcinoma (Odds ratio [OR] 2.19; 95% Confidence interval [CI] 1.44–3.33), for other histologies the results were marginally significant. Residential radon level was higher for patients diagnosed before 50 and 60 years old than for older lung cancer cases.

Conclusions: Residential radon in never smokers seems to be a risk factor for all lung cancer histologies. Individuals diagnosed at a younger age have a higher residential radon concentration, suggesting an accumulative effect on lung cancer appearance.

Keywords: Lung neoplasms, radon, histologic type, case-control studies, multicenter study

Introduction

Lung cancer is the first cause of cancer mortality worldwide, with 1.4 million deaths in 2008, and approximately 1.6 million of incident cases (Jemal et al. 2011). In Europe, it is the first cause of cancer mortality in males and the second for females, following breast cancer (Malvezzi et al. 2013).

In Spain, lung cancer is the third cancer in incidence. In men, the most frequent neoplasm is prostate cancer, followed by lung cancer, and in women the most incident tumor is breast cancer, followed by colorectal cancer. Lung cancer is the fourth incident cancer in Spanish women. According to Globocan in 2012, 26,715 lung cancer cases were diagnosed (81.5% in males) with an adjusted standardized rate to the World population of 30.3 cases per 100,000 habitants. It is also the first cause of cancer death.

Most of the studies on lung cancer epidemiology have been carried out in ever smokers because tobacco smoking is the main risk factor for this disease (Doll et al. 2004). Lung cancer in never smokers comprises approximately 25% of all cases (Ferlay et al. 2010), and the available literature suggests the existence of risk factors other than tobacco smoking, such as residential radon (Darby et al. 2005), occupational exposure to carcinogens (asbestos, radon, silica, chromium, cadmium, nickel arsenic and beryllium) (Ginsberg 2005), environmental tobacco exposure (International Agency for Research on Cancer [IARC] 2004), and certain leisure time activities (Ruano-Ravina et al. 2014a).

Residential radon is the second risk factor for lung cancer in ever smokers and the first in never-smokers, according to the United States Environmental Protection Agency (USEPA) (Environmental Protection Agency 2011). A recent systematic review on residential radon and lung cancer in never smokers concluded that there seems to be an association though most of the included studies were not specifically focused on never smokers (Torres-Durán et al. 2014a). There are many pending questions regarding the effect that residential radon may have, not only on the risk of developing lung cancer, but

Correspondence: Prof A. Ruano-Ravina, Department of Preventive Medicine and Public Health, School of Medicine, C/ San Francisco s/n University of Santiago de Compostela, 15782, Santiago de Compostela, Spain. Tel: + 34 881 812267. Fax: + 34 881 872282. E-mail: alberto.ruano@usc.es

(Received 24 September 2014; revised 23 March 2015; accepted 20 April 2015)

also on its characteristics at the time of diagnosis, such as the influence of indoor radon on the age at tumor diagnosis or on the different histological types of lung cancer. Little information is available on the relationship between residential radon and lung cancer histological types and none of the available studies included exclusively never-smokers (Ruano-Ravina et al. 2014b). Some investigations have indicated that radon could pose a higher risk for small cell carcinoma (SCC) compared to other histological types (Krewski et al. 2005, Darby et al. 2006). A previous study by our group showed that the highest risk of lung cancer was associated with uncommon histological types, including large cell carcinoma (Odds ratio [OR]: 5.5, 95% Confidence interval [CI]: 1.6–18.6), for those individuals exposed to residential radon concentrations higher than 147 Bq/m³ (Barros-Dios et al. 2012).

To the best of our knowledge, there are no studies that have assessed if there is a relationship between residential radon exposure and age at diagnosis. Contradictory data exist concerning age at diagnosis in never smokers. Some authors reported diagnosis at an older age in two French studies (Blanchon et al. 2002, Quoix et al. 2010) while other studies have found that lung cancer might occur at a younger age in never-smoking patients (Toh et al. 2006, Kawaguchi et al. 2010). Lung cancer seems to be diagnosed earlier in never smokers compared to ever-smokers in Asiatic countries (Koo and Ho 1990, Toh et al. 2006). However, in USA and Europe, lung cancer in never-smokers is diagnosed at the same or at a slightly older age than in ever-smokers (Blanchon et al. 2002, Nordquist et al. 2004, Quoix et al. 2010).

We aimed to address the two following questions in the present study: If there is a relationship between residential radon concentration and the risk of lung cancer for different histological types and if residential radon is associated with lung cancer diagnosis at a younger age. To do this, we conducted a case-control study performed exclusively in never-smokers.

Materials and methods

Study population and setting

The study was performed in Galicia and Asturias, Northwest of Spain. Galicia is a radon-prone area because of the granitic nature of the soil. We designed a hospital-based case-control study whose results related to radon exposure and lung cancer risk have been published elsewhere but including a lower number of lung cancer cases (Torres-Durán et al. 2014b). Some 95% of the population in the study area has universal healthcare coverage and lung cancer diagnosis is performed exclusively at the participating hospitals. The hospitals that took part in the study were: Arquitecto Marcide Hospital, A Coruña University Hospital, Santiago de Compostela University Hospital, Pontevedra Hospital Complex, Vigo University Hospital, Ourense University Hospital Complex, University Hospital Lucus Augusti and Central University Hospital of Asturias.

Cases and controls were recruited between January 2011 and October 2013. The study was designed to include only never smokers who had to fulfill the World Health Organization (WHO) definition for never smokers: (a) Individuals

reporting less than 100 cigarettes smoked in lifetime or, (b) never as much as one cigarette per day during six months. The smoking status was assessed by personal interview with questionnaire and if the case or the control was an ever-smoker he or she was excluded. Cases and controls had to be older than 30 years, without an upper age limit and with no previous cancer history. All cases had an anathomopathologically confirmed primary lung cancer. Histological type was obtained from the pathology records. Controls were individuals who had undergone minor, non oncologic and ambulatory surgery. Controls were selected through a frequency-based sampling on age and sex regarding cases to keep comparability between cases and controls on these two variables.

The study protocol was approved by the Galician Committee of Research Ethics (reference 2010/295). All participants signed written consent for participation. The study was funded by the Galician Regional Government through a competitive grant. The funder did not have any role in the design, analysis or interpretation of the results.

Data collection and radon measurement

Participants were interviewed by trained researchers using a questionnaire with predefined questions. They were asked about different aspects of their lifestyle, such as previous occupations, leisure time activities, diet, alcohol consumption and environmental tobacco smoke exposure. Participants were classified as living in a rural setting if the village where they lived had less than 10,000 inhabitants. Towns with more than 10,000 inhabitants were considered urban setting.

A radon measurement device was placed at the participants' dwelling, following detailed instructions including a descriptive picture on how to place the radon detector. All participants lived for at least one year in the measured dwelling, which it was the current residence of the participant at the time of the measurement. Participants were asked how long they had been living in the measured dwelling (in our population mobility is very low and most cases and controls had been living in the same dwelling for more than 20 years) (Torres-Durán et al. 2014b).

They also received a prepaid envelope to send back the detector (previously sealed) to the coordinating center once the measurement period finished. The detector was of the alpha-track type (CR-39 Radosys Inc® Budapest, Hungary), which is among the most reliable radon measurement device. Detectors were placed for a minimum of 3 months in the participant's bedroom, away from doors, windows, heating and electrical devices and at a height between 60 and 180 cm off the floor. We checked the correct placement and reminded to send back the detector through phone calls. We gave participants specific instructions for sealing the device once it was retired from the measured room. The devices were read at the Galician Radon Laboratory, which has been certified by the University of Cantabria Radon Laboratory, with excellent results (Gutierrez-Villanueva et al. 2013). When measuring radon concentrations we used blanks and in some dwellings we placed two detectors belonging to different production series to assure the accuracy of the measurements. The

results included seasonal adjustment which considers a correction due to the known factor that radon concentrations are higher in winter than in summer. Radon results were sent to the participants, with specific recommendations tailored to the radon concentration observed at each dwelling.

Statistical analysis

We performed a bivariate descriptive analysis to assess the distribution of residential radon concentration with histological types and age at diagnosis. Residential radon is expressed as median value since radon concentration follows a log-normal distribution. We checked the statistical significance of the comparisons using the Kruskal-Wallis non-parametric test. We considered a significance level of 0.05. We also assessed the relative risk of lung cancer for the different histological types using multivariate logistic regressions taking the same controls as a reference for all histological types. We therefore performed three logistic regressions to compare the lung cancer risks for squamous cell carcinoma, adenocarcinoma and the remaining histological types, which included small cell lung cancer. As adjustment variables we used age, gender and exposure to environmental tobacco smoke, defined as having lived with a smoker during the last 20 years. We express these results as odds ratios with 95% confidence intervals. The statistical analysis was performed with IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.

Results

We included 216 never-smoking cases with primary lung cancer and 329 controls. Of them, 199 cases and 275 controls returned the radon device and had residential radon measurements, comprising 92.1 and 83.5% of initial cases and controls, respectively.

A sample description appears in Table I. The median age of cases was 70 and 25% of all cases were younger than 61. 20% were males. Most of them had low education and the most common histological type was adenocarcinoma (78.2%), followed by squamous cell carcinoma (9.6%). Cases and controls lived a median time of 30 and 36 years in the measured dwelling, respectively. There were no important differences on the percentage of cases and controls who had worked in lung cancer risk occupations. 61% of cases lived in a rural setting compared to 77% of controls and 44% of cases and controls were exposed to environmental tobacco smoke during the last 20 years.

The median radon concentration for each histological type is shown in Table II. The highest median concentration

Table I. Description of cases and controls.

Variable	Cases*	Controls
Gender (n, %)		
Male	40 (20.1)	60 (21.8)
Female	159 (79.9)	215 (78.8)
Age		
Median	70	70
Percentile 25–75	61–77	63–79
Education (n, %)		
No formal studies	110 (56.7)	135 (49.1)
Primary school	58 (29.9)	110 (40.0)
High school	12 (6.2)	18 (6.5)
University degree	14 (7.2)	12 (4.4)
Histological type (n, %)		
Adenocarcinoma	155 (78.2)	
Squamous cell carcinoma	19 (9.6)	
Small cell carcinoma	11 (5.6)	
Large cell carcinoma	7 (3.6)	
Other histological types	6 (3.0)	
Environmental tobacco smoke exposure [†]		
Yes	89 (44.7)	123 (44.9)
No	110 (55.3)	151 (55.1)
Have worked in risk occupations for lung cancer [‡]		
Yes	31 (15.6)	35 (12.7)
No	168 (84.4)	240 (87.3)
Place of residence [§]		
Rural	121 (60.9)	212 (77.1)
Urban	78 (39.1)	63 (22.9)
Years living in the measured dwelling		
< 20	62 (31.1)	69 (26.0)
≥ 20	137 (68.9)	196 (74.0)
Radon exposure (Bq/m ³)		
Median	187	149
Percentile 25–75	108–386	95–239
Range	11–2350	18–1084

*Only cases with residential radon measurement available. [†]Measured as having lived with a smoker during the last 20 years. [‡]According to the classification proposed by Ahrens and Merletti (1998). [§]Rural setting: Villages with less than 10,000 inhabitants. Urban setting: Towns with more than 10,000 inhabitants.

was associated with 'less frequent' histological types, with 309 Bq/m³, though with only six cases, followed by squamous cell carcinoma. The lowest median concentration was observed for large cell carcinoma. There was no statistical association between histological types and residential radon (Kruskal-Wallis test p -value = 0.16). These results were essentially the same when we restricted this analysis to individuals who lived 20 years or more in the same dwelling (Table II).

Lung cancer risks for the different histological types are shown in Table III. We can observe that the risks are very similar for the different histologies though there is statistical significance only for adenocarcinoma (OR 2.19; 95% CI 1.44–3.33). The remaining histological types did not reach statistical significance though for all histological types the lowest confidence interval was 0.85.

Table II. Residential radon exposure and lung cancer histological type.

Histological types	Radon concentration (Bq/m ³)	Radon concentration (Bq/m ³) for those who lived 20 years or more in the same dwelling
	Median (Percentiles _{25–75})	Median (Percentiles _{25–75})
Squamous cell carcinoma	223 (123–587)	340 (109–726)
Adenocarcinoma	189 (106–375)	179 (91–335)
Small cell carcinoma	173 (57–218)	173 (107–638)
Large cell carcinoma	109 (77–130)	109 ---
Other histological types	309 (238–516)	332 (225–602)

Table III. Lung cancer risk by histological type and residential radon.

Variable	Cases <i>n</i> , (%)	Controls <i>n</i> , (%)	OR*	95% CI	OR**	95% CI
All histological types						
< 200	105 (53.3)	192 (69.8)	1	–	1	–
≥ 200	92 (46.7)	83 (30.2)	2.11	1.43–3.11	2.14	1.45–3.17
Squamous lung cancer						
Radon exposure (Bq/m ³)						
< 200	9 (47.4)	192 (69.8)	1	–	1	–
≥ 200	10 (52.6)	83 (30.2)	2.48	0.94–6.58	2.39	0.89–6.42
Adenocarcinoma						
Radon exposure (Bq/m ³)						
< 200	82 (53.2)	192 (69.8)	1	–	1	–
≥ 200	72 (46.8)	83 (30.2)	2.16	1.42–3.29	2.19	1.44–3.33
Other histological types						
Radon exposure (Bq/m ³)						
< 200	14 (58.3)	192 (69.8)	1	–	1	–
≥ 200	10 (41.7)	83 (30.2)	1.97	0.82–4.74	2.05	0.85–4.95

*Adjusted by age and gender. **Adjusted by age, gender and having lived with smokers during the last 20 years.

Most of the patients were older than 60 years at the time of lung cancer diagnosis. Table IV shows the association between residential radon and age at lung cancer diagnosis. Residential radon level was higher for patients younger than 50 years than for older people. In fact, individuals younger than 50 doubled the median radon concentration of those between 61 and 70 (346 vs. 164 Bq/m³, respectively). Individuals aged between 51 and 60 had median radon concentrations between the age groups < 51 and 61–70. There was no statistical differences between residential radon for the different age groups (Kruskal-Wallis test *p*-value = 0.28). It can be observed in Table IV that the median number of years living in the same dwelling increases clearly with age.

Discussion

We conducted a multicentre, case-control study to assess the relationship between residential radon exposure and lung cancer histological types and onset age in never smokers. Our results suggest that exposure to high concentrations of residential radon could cause an earlier appearance of lung cancer. Residential radon seems to be associated with all histological types in never smokers, though a significant risk is only observed for adenocarcinoma. Cases with less frequent histological types appear to have higher residential radon concentrations.

To our knowledge, no specific study has assessed a possible influence of residential radon on age at diagnosis or has assessed the effect of residential radon on histological types exclusively in never smokers. The most striking finding is that residential radon concentration for lung cancer cases diagnosed at younger ages is much higher than that of older

cases, though we have to underline that there is a low number of individuals below 60 in the present study.

While it is well established that residential radon is a risk factor for lung cancer, there is little evidence that have analyzed exclusively never-smokers. A systematic review has concluded that radon seems to increase the risk of lung cancer in never smokers (Torres-Durán et al. 2014a). A recent study has shown that radon is an important risk factor for never smokers though higher concentrations seem necessary to increase lung cancer risk compared to those needed to cause lung cancer in ever-smokers (Torres-Durán et al. 2014b).

In the present study more than 70% of cases were exposed above the USEPA action level (148 Bq/m³), and 53% were exposed to more than 200 Bq/m³. A recently published European Directive (Council Directive 2013/59/Euratom, European Union 2014), based on recommendations from the International Atomic Energy Agency, establishes that radon concentration in dwellings should not surpass 300 Bq/m³. Nevertheless, the results of the European and North American pooling studies (Darby et al. 2005, Krewski et al. 2005) suggest that there is no safe radon exposure because it shows a linear relationship with lung cancer risk. These results encouraged WHO to lower the action level to 100 Bq/m³ (WHO 2009).

Among our never-smoking cases the most frequent histology is adenocarcinoma (78.2%). This figure agrees with previously published studies where squamous cell carcinoma has been progressively replaced by adenocarcinoma in the last years. This is especially true for women and never-smokers. A recently published Taiwanese case-control study which included only never-smokers observed a 79.2% of women, a gender distribution very similar to ours, and the percentage of adenocarcinomas was the same (78.2%) (Lo et al. 2013). In a previous study conducted in Germany that included exclusively never smoking women there was a 59% of adenocarcinomas (Kreuzer et al. 2002) and in other study from the same authors (Kreuzer et al. 2001) that included 58 never smoking men adenocarcinoma was the predominant histological type (58.6%). In the European Pooling Study, 55.9% of cases had adenocarcinoma in the subgroup of never smokers (Darby et al. 2006).

Table IV. Residential radon and age at lung cancer diagnosis.

Age at diagnosis (<i>n</i> , %)	Radon concentration Bq/m ³ (Median, <i>P</i> _{25–75})	Years living in the measured dwelling (Median, <i>P</i> _{25–75})
≤ 50 (12, 6%)	346 (150–751)	10 (4–15)
51–60 (34, 17.2%)	220 (102–436)	24 (17–32)
61–70 (60, 30.3%)	164 (90–299)	29 (17–40)
71–80 (67, 33.8%)	180 (125–425)	35 (13–45)
≥ 81 (25, 12.6%)	192 (83–648)	47 (29–58)

Regarding radon and histological types, we observed the highest concentrations for the less frequent histologies, though the number of cases in this group was very small (only six). We only found a statistically significant effect of residential radon for adenocarcinoma (OR 2.19; 95% CI: 1.44-3.33). There is no statistical significance in other histological types due to the low number of cancer cases in each category. It can be observed that the associations are marginally significant, with the lowest confidence intervals in 0.85 or 0.89. The number of never smoking cases with adenocarcinoma was 154 while the other histological types do not surpass 25 cases each one. A previous study by our group that included smokers and never-smokers (Barros-Dios et al. 2012) found the highest risk for less frequent histological types (including large cell carcinomas), with an OR of 5.5 (95% CI: 1.6-18.6) for individuals exposed to concentrations higher than 147 Bq/m³, followed by small cell lung cancer, with an OR of 2.4 (95% CI: 0.8-7.4), with only seven cases in this last category. Both the European (Darby et al. 2005) and North American (Krewski et al. 2006) radon pooling studies observed the highest risks for small cell carcinomas. Nevertheless, it is necessary to mention that these studies analyzed jointly ever and never smokers and therefore the findings for residential radon can be blurred by tobacco consumption, which can pose higher risk for certain histological types.

We are not aware of any study that has analyzed the relationship between residential radon and age at lung cancer diagnosis. We have reanalyzed this association using data from a previous study performed by our group (Barros-Dios et al. 2012) that included 349 smoking and never-smoking lung cancer cases and we have observed a similar distribution for radon concentrations for similar age groups. Nevertheless, in the former study the differences between radon concentrations for different ages at diagnosis were lower. Median radon concentration for individuals with lung cancer at 50 or younger was 95 Bq/m³ ($n = 23$), while for individuals diagnosed at 61-70 was 79 Bq/m³ ($n = 108$). If we analyze only never smokers ($n = 47$) we observe a similar pattern though the numbers of lung cancer cases in each age category are smaller. In the present study we have observed much higher radon concentrations for the youngest lung cancer cases. We only had 46 cases younger than 60, and this number limits the validity of our results. If we consider the length of residence in the same dwelling, the time living in the same residence increases with the participant's age. The median time of residence was 10 years for the youngest age group (≤ 50 years at diagnosis) and 24.5 years for the following age group (51-60 years). These two groups had the highest residential radon concentrations, suggesting that the observed length of residence might be enough to produce lung cancer in never smokers exposed to such radon concentrations. Other studies have observed that lung cancer is diagnosed at a younger age in Asiatic never smokers (Toh et al. 2006, Kawaguchi et al. 2010) while this trend has not been observed in studies performed in Europe or North-America (Brownson et al. 1998, Blanchon et al. 2002). These results suggest two possible explanations: (1) It is possible that the radon concentration needed to develop lung cancer is higher for never-smokers compared to ever-smokers. This

might be due to the synergism that exists between radon and tobacco consumption for lung cancer risk (Barros-Dios et al. 2012); and (2) residential radon concentrations needed to develop lung cancer at younger ages have to be much higher to shorten the induction period necessary for radon to cause lung cancer. Other authors have observed that the risk of lung cancer is independent from smoking status (Darby et al. 2005). With the observed results, residential radon might have an effect somewhat different than that observed for tobacco consumption. It is known that the duration of smoking is more important than the number of daily cigarettes on the risk of lung cancer (Doll et al. 1994). In the present study we observe (Table IV) that radon concentration might be more important than the duration of exposure. We are not aware of more studies having assessed this possibility.

Our study has some advantages. The main one is that we have a quite high number of never-smoking cases included. Other important advantage is that the study has been performed in a radon prone area (Barros-Dios et al. 2002, 2007, Barbosa-Lorenzo et al. 2014) and it is easier to attribute lung cancer characteristics to residential radon. Galician population tends to live in the same house for many years (a median of 30 years for cases and 36 years for controls in the present study). The returning rate of radon detectors has been very high in our sample (higher than 90%) and therefore the possibility of a selection bias is very low. The multicentre design of the study also reduces the possibility of selection bias and increases the external validity of the results.

The present research has also some limitations. We have a low number of never smoking cases for some lung cancer categories (those below 60, or other histological types different than adenocarcinoma). Therefore, our study could be underpowered to detect an association for the youngest lung cancer cases or less frequent histological types. Nevertheless, having an adequate number of never-smoking lung cancer cases below 50 or 60 or with other histological types different than adenocarcinoma would require a very long recruitment time or much more hospitals taking part in the study. We do not currently have biological markers to sustain the results observed with residential radon higher in young never-smoking cases, though in last years some research have been published addressing the way to measure DNA damage induced by radiation (Guetler et al. 2011, Hornhardt et al. 2014). Finally, there is a low possibility of a selection bias for the included lung cancer cases and controls. Practically all the population living in the studied area has universal healthcare coverage and, to our knowledge, lung cancer cases are not diagnosed outside the participating hospitals.

To conclude, residential radon in never smokers seems to be a risk factor for all lung cancer histological types although there is statistical significance only for adenocarcinoma. The most intriguing result is the association observed for age at diagnosis and residential radon, suggesting an accumulative effect of this exposure that could cause an earlier appearance of lung cancer. We need studies with higher sample size for younger never-smoking lung cancer cases and, if possible, to have biological markers that could explain these differences.

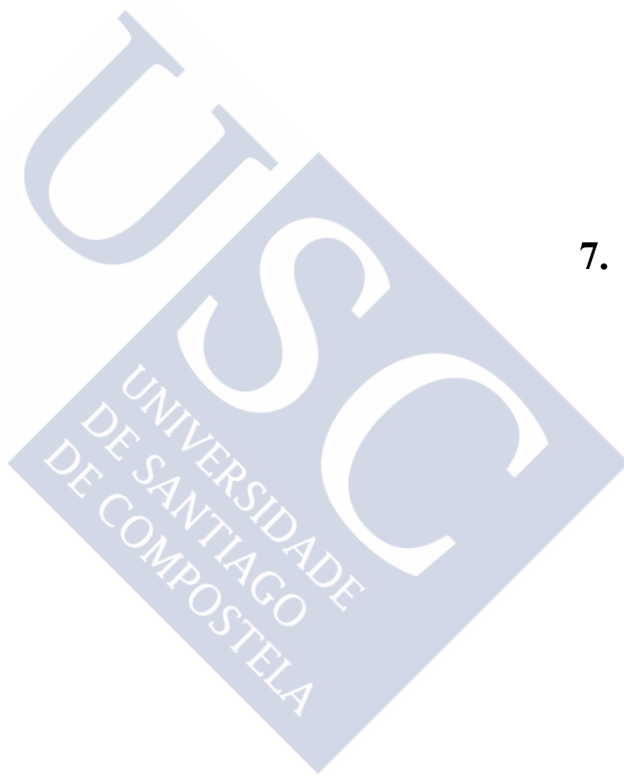
Acknowledgements

This paper has been funded by a competitive research grant of the Xunta de Galicia: 10CSA208057PR 'Risk factors of lung cancer in never smokers: a multicenter case-control study in the Northwest of Spain.' This work is part of the research conducting to the PhD degree of María Torres Durán, MD.

Declaration of interest: The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

References

- Ahrens W, Merletti F. 1998. A standard tool for the analysis of occupational lung cancer in epidemiologic studies. *Int J Occup Environ Health* 4:236-240.
- Barbosa-Lorenzo R, Ruano-Ravina A, Cerdeira-Caramés S, Barros-Dios JM. 2015. Residential radon and lung cancer. An ecologic study in Galicia, Spain. *Med Clin (Barc)* 144:304-308.
- Barros-Dios JM, Barreiro MA, Ruano-Ravina A, Figueiras A. 2002. Exposure to residential radon and lung cancer in Spain: A population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 156:548-555.
- Barros-Dios JM, Ruano-Ravina A, Gastelu-Iturri J, Figueiras A. 2007. Factors underlying residential radon concentration: Results from Galicia, Spain. *Environ Res* 103:185-190.
- Barros-Dios JM, Ruano-Ravina A, Perez-Rios M, Castro-Bernandez M, Abal-Arca J, Tojo-Castro M. 2012. Residential radon exposure, histologic types, and lung cancer risk. A case-control study in Galicia, Spain. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 21:951-958.
- Blanchon F, Grivaux M, Zureik M, Barbicieux H, Bénichou-Flurin M, Breton JL, Coëtmeur D, Delclaux B, Asselain B, Piquet J. 2002. Epidemiologic of primary bronchial carcinoma management in the general French hospital centers. *Rev Mal Respir* 19:727-734.
- Brownson RC, Alvanja MC, Caporaso N, Simoes EJ, Chang JC. 1998. Epidemiology and prevention of lung cancer in nonsmokers. *Epidemiol Rev* 20:218-236.
- Council Directive (2013/59/Euratom) on basic safety standards for protection against the dangers arising from exposure to ionising radiation, and repealing Directives 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom and 2003/122/Euratom. *Off J Eur Union* No. L13/1, 17 January 2014.
- Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, Deo H, Falk R, Forastiere F, Hakama M, et al. 2005. Radon in homes and risk of lung cancer: Collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ* 330:223.
- Darby S, Hill D, Deo H, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, Falk R, Farchi S, Figueiras A, et al. 2006. Residential radon and lung cancer - detailed results of a collaborative analysis of individual data on 7148 persons with lung cancer and 14,208 persons without lung cancer from 13 epidemiologic studies in Europe. *Scand J Work Environ Health* 32(Suppl. 1):1-83.
- Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. 1994. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 309:901-911.
- Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. 2004. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 328:1519.
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. 2010. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 127:2893-2917.
- Ginsberg MS. 2005. Epidemiology of lung cancer. *Seminars in Roentgenology* 40:83-89.
- Globocan 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Available at: www.globocan.iarc.fr
- Gutiérrez-Villanueva JL, Sainz-Fernández C, Fuente-Merino I, Sáez Vergara JC, Correa-Garcés E, Quindós-Ponceta LS. 2013. Intercomparison exercise on external gamma dose rate under field conditions at the laboratory of natural radiation (Saelices el Chico, Spain). *Radiat Prot Dosimetry* 155:459-466.
- Guertler A, Kraemer A, Roessler U, Hornhardt S, Kulka U, Moerti S, Friedl AA, Illig T, Wichmann E, Gomolka M. 2011. The WST survival assay: An easy and reliable method to screen radiation-sensitive individuals. *Radiat Prot Dosimetry* 143:487-490.
- Hornhardt S, Röhler U, Sauter W, Rosenberg A, Illig T, Bickeböller H, Wichmann HE, Gomolka M. 2014. Genetic factors in individual radiation sensitivity. *DNA Repair* 16:54-65.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2004. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum World Health* 83:1-1438.
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. 2011. *Global Cancer Statistics*. *CA Cancer J Clin* 61:69-90.
- Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, Matsumura A, Fukai S, Tamura A, Saito R, Kawahara M, Maruyama Y. 2010. Gender, histology, and time of diagnosis are important factors for prognosis: Analysis of 1499 never-smokers with advanced non-small cell lung cancer in Japan. *J Thorac Oncol* 5:1011-1017.
- Koo LC, Ho JH. 1990. Worldwide epidemiological patterns of lung cancer in nonsmokers. *Int J Epidemiol* 19:S14-23.
- Kreuzer M, Gerken M, Kreienbrock L, Wellmann J, Wichmann HE. 2001. Lung cancer in lifetime nonsmoking men - results of a case-control study in Germany. *Br J Cancer* 84:134-140.
- Kreuzer M, Heinrich J, Kreienbrock L, Rosario AS, Gerken M, Wixmann HE. 2002. Risk factors for lung cancer among nonsmoking women. *Int J Cancer* 100:706-713.
- Krewski D, Lubin JH, Zielinski JM, Alavanja M, Catalan VS, Field RW, Klotz JB, Létorneau EG, Lynch CF, Lyon JL, et al. 2005. Residential radon and risk of lung cancer: A combined analysis of 7 North American case-control studies. *Epidemiology* 16:137-145.
- Krewski D, Lubin JH, Zielinski JM, Alavanja M, Catalan VS, Field RW, Klotz JB, Létorneau EG, Lynch CF, Lyon JL, et al. 2006. A combined analysis of North American case-control studies of residential radon and lung cancer. *J Toxicol Environ Health A* 69:533-597.
- Lo Y-L, Hsiao CF, Chang GC, Tsai YH, Huang MS, Su WC, Chen YM, Hsin CW, Chang CH, Yang PC, et al. 2013. Risk factors for primary lung cancer among never smokers by gender in a matched case-control study. *Cancer Causes Control* 24:567-576.
- Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. 2013. European cancer mortality predictions for the year 2013. *Ann Oncol* 24:792-800.
- Nordqvist LT, Simon GR, Cantor A, Alberts WM, Beppler G. 2004. Improved survival in never-smokers vs. current smokers with primary adenocarcinoma of the lung. *Chest* 126:347-351.
- Quoix E, Monnet I, Scheid P, Hamadouche A, Chouaid C, Massard G, Depierre A, Souquet PJ, Braun D, Girard P, et al. 2010. Management and outcome of French elderly patients with lung cancer: An IFCT survey. *Rev Mal Respir* 27:421-430.
- Ruano-Ravina A, García-Lavandeira JA, Torres-Durán M, Prini-Guadalupe I, Parente-Lamelas I, Leiro-Fernández V, Montero-Martínez C, González-Barcala FJ, Golpe-Gómez A, Martínez C, et al. 2014a. Leisure time activities related to carcinogen exposure and lung cancer risk in never smokers. A case-control study. *Environ Res* 132:33-37.
- Ruano-Ravina A, Quindós-Ponceta I, Sainz-Fernández C, Barros-Dios JM. 2014b. Indoor radon and public health in Spain. Time for action. *Gac Sanit* 28:439-441.
- Toh C-K, Gao F, Lim WT, Leong SS, Fong KW, Yap SP, Hsu AA, Eng P, Koong HN, Thirugnanam A, et al. 2006. Never-smokers with lung cancer: Epidemiologic evidence of a distinct disease entity. *J Clin Oncol* 24:2245-2251.
- Torres-Durán M, Barros-Dios JM, Fernández-Villar A, Ruano-Ravina A. 2014a. Residential radon and lung cancer in never smokers. A systematic review. *Cancer Lett* 345:21-26.
- Torres-Durán M, Ruano-Ravina A, Parente-Lamelas I, Leiro-Fernández V, Abal-Arca J, Montero-Martínez C, Pena-Álvarez C, González-Barcala FJ, Castro-Anón O, Golpe-Gómez A, et al. 2014b. Lung cancer in never smokers. A case-control study in a radon prone area (Galicia, Spain). *Eur Respir J* 44:994-1001.
- US Environmental Protection Agency. 2011. Protecting people and families from radon: A federal action plan form saving lives [monograph on the internet]. Washington, DC: USEPA. Available from: http://www.epa.gov/radon/pdfs/Federal_Radon_Action_Plan.pdf.
- World Health Organization (WHO). 2009. WHO handbook on indoor radon: A public health perspective. Geneva: WHO.



7. Discusión



7.1 Discusión de la hipótesis a estudio y método

Conocer los factores de riesgo que se asocian al desarrollo de una enfermedad tan letal como el cáncer de pulmón (92) es clave para poder avanzar hacia el control de la enfermedad mediante la adopción de medidas preventivas, entre las que cabría destacar evitar la exposición a los factores de riesgo modificables, ya sean exposiciones ambientales u ocupacionales. Sin duda, el tabaco ha sido el protagonista de los esfuerzos realizados en este sentido, puesto que es el principal factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad y responsable de hasta el 80% de todos los casos a nivel mundial. De hecho, el cáncer de pulmón se ha considerado tradicionalmente una enfermedad de fumadores y, sólo en las últimas décadas, se ha desarrollado un interés creciente en el cáncer de pulmón en nunca fumadores. En esta población, el principal factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad es la exposición a radón residencial (81), aunque se han descrito otros factores de riesgo, con una importancia variable en función del área geográfica y de las características de la población estudiada. En estos años se han publicado numerosos estudios epidemiológicos sobre la relación entre radón residencial y cáncer de pulmón, pero casi todas las investigaciones incluían un número elevado de fumadores y exfumadores, siendo escaso el número de participantes nunca fumadores. Como consecuencia de la escasa información disponible en este subgrupo de individuos, se decidió realizar el presente trabajo de investigación.

El objetivo de esta investigación fue analizar la relación entre radón residencial y riesgo de cáncer de pulmón en una muestra de nunca fumadores en un área de alta exposición a radón residencial, como es el noroeste de España (Galicia).

Para ello se diseñó un estudio de casos y controles, multicéntrico y de base hospitalaria, en el que participaron 7 hospitales en Galicia y 1 en Asturias. Como casos se incluyeron todos los casos consecutivos de cáncer de pulmón en nunca fumadores

diagnosticados en los centros participantes y, como controles, individuos (nunca fumadores) sometidos a cirugía menor ambulatoria en cuatro de los centros participantes. El período de reclutamiento se extendió desde enero de 2011 a junio de 2013. El diseño de casos y controles, como se comentará posteriormente, resulta adecuado para el estudio la exposición a radón residencial porque se trata de una exposición estable en el tiempo. El carácter multicéntrico del estudio ha permitido alcanzar un tamaño muestral relativamente elevado y una muestra representativa de la población residente en el área geográfica en la que se ha realizado la investigación.

Para medir la exposición a radón residencial se colocó en el dormitorio de cada participante un detector de radón del tipo alfa-track. Este tipo de detectores, de los denominados detectores largos, proporciona una medición integrada de la concentración de radón residencial por lo que deben permanecer en la vivienda un mínimo de tres meses y hasta un máximo de un año. Durante el período de medición se obtiene una concentración de radón anual estandarizada que es la que se utiliza para conocer la exposición de los habitantes de la vivienda. Por esto, se deben colocar en la estancia donde el individuo pase la mayor parte del tiempo (generalmente el dormitorio) y se deben aplicar factores de corrección en función de la época del año en que se realice la medición.

7.2 Discusión de resultados.

Se incluyeron en el estudio 521 participantes (192 casos y 329 controles). De estos, se dispuso de mediciones de radón en 177 casos (92,2%) y en 272 controles (82,7%).

Al analizar las concentraciones de radón en los domicilios de casos y controles nos encontramos con que un elevado porcentaje de viviendas presentaban concentraciones superiores a 148Bq/m^3 (66% de los casos y 50.7% de los controles), siendo muy pocas las viviendas con niveles por debajo de 50Bq/m^3 . Por este motivo, se establecieron unos puntos de corte para las diferentes categorías de exposición a radón residencial superiores a los usados en estudios previos, con el primer punto de corte en 100Bq/m^3 (≤ 100 , 101-147, 148-199 y ≥ 200). Los resultados obtenidos muestran un incremento estadísticamente significativo en el riesgo de cáncer de pulmón en aquellos individuos

expuestos a concentraciones $\geq 200\text{Bq/m}^3$, por encima de los niveles de acción establecidos tanto por la USEPA (148Bq/m^3) (81) como por la OMS (100Bq/m^3) (82). Estas recomendaciones se establecieron en base a los resultados de estudios que incluían fumadores y exfumadores, por lo que, teniendo en cuenta la interacción sinérgica conocida entre radón y tabaco, las concentraciones necesarias para inducir cáncer de pulmón podrían ser menores en fumadores que en nunca fumadores. Los resultados de nuestro estudio vendrían a confirmar esta hipótesis, de ahí que, en nunca fumadores, solo aparezca un riesgo significativo en aquellos individuos expuestos a concentraciones elevadas de radón residencial.

Se podría esperar que esta sinergia entre radón y tabaco se ponga de manifiesto también en individuos expuestos a humo ambiental de tabaco (tabaquismo pasivo), si bien el tabaquismo pasivo está considerado un carcinógeno humano débil (30) y el riesgo de cáncer de pulmón atribuible a esta exposición es mucho menor que el derivado del tabaquismo activo (fumadores y exfumadores). Por tanto, será necesaria la exposición a concentraciones más elevadas de radón y períodos largos de convivencia con fumadores para poder demostrar si esa asociación existe. La exposición pasiva al humo del tabaco es difícil de medir, ya que las fuentes de exposición pueden ser múltiples (ambiente laboral y de ocio, mientras las leyes lo permitieron, ámbito doméstico) y la intensidad de la exposición también suele ser variable. En este estudio hemos medido la exposición pasiva a humo del tabaco como años de convivencia con fumadores. El 42% de los casos y el 45% de los controles habían convivido con fumadores en los últimos 20 años. Para individuos expuestos a concentraciones de radón $>200\text{Bq/m}^3$ el riesgo se incrementa con el número de años de convivencia con fumadores. La mayoría de los participantes expuestos a tabaquismo pasivo han convivido con fumadores entre 1 y 35 años, siendo muy pocos los que lo han hecho durante 36 años o más. Esto puede justificar el resultado de nuestra investigación, que demuestra un incremento significativo del riesgo en aquellos que han convivido con fumadores entre 1 y 35 años pero este riesgo no se mantiene en el pequeño grupo de individuos cuya convivencia con fumadores ha durado 36 años o más (con sólo 7 casos y 20 controles).

Al igual que en otros estudios sobre cáncer de pulmón en nunca fumadores publicados previamente (93), existe un claro predominio de mujeres, cercano al 80%. Esta mayor frecuencia de casos no es necesariamente sinónimo de una mayor incidencia de la enfermedad en mujeres sino que simplemente puede estar en relación con un mayor número de mujeres nunca fumadoras que de hombres nunca fumadores en el rango de edad de los individuos participantes en el estudio, debido a la tardía incorporación de la mujer al hábito de fumar en nuestra sociedad, más aún en el hábitat rural, en el que residían el 60% de los casos incluidos en el estudio. Algunos autores han propuesto que podría existir un mayor riesgo de cáncer de pulmón en mujeres nunca fumadoras que en hombres nunca fumadores que podría estar en relación con factores hormonales (65-69), mayor exposición a humos de combustión en domicilio, sobre todo en cocinas mal ventiladas (42), mayor susceptibilidad genética (59) o mayor exposición a tabaquismo pasivo (94), entre otros factores.

El tipo histológico predominante de cáncer de pulmón en nunca fumadores es el adenocarcinoma (36,93), que en las últimas décadas ha aumentado su frecuencia global, también en fumadores y exfumadores, aunque en individuos con historia de tabaquismo sigue compartiendo protagonismo con el carcinoma epidermoide. Estas diferencias observadas entre nunca fumadores y fumadores o exfumadores en cuanto a los tipos histológicos podrían estar en relación con un diferente mecanismo de acción de los carcinógenos implicados en el desarrollo de la enfermedad. En nunca fumadores expuestos a radón residencial, la radiación ionizante alfa emitida durante el proceso de desintegración del radón y sus productos puede inducir una serie de efectos citogenéticos perjudiciales desde el punto de vista biológico, que incluyen mutaciones, aberraciones cromosómicas, generación de radicales libres, modificación del ciclo celular, alteración en la regulación de las citoquinas y aumento en la producción de proteínas asociadas con la regulación del ciclo celular y la carcinogénesis. Por su parte, el humo de tabaco contiene más de 60 sustancias químicas identificadas como carcinógenos por la IARC, siendo los más potentes los hidrocarburos aromáticos policíclicos. Los carcinógenos derivados del tabaco actúan tanto sobre las vías aéreas centrales como sobre la vía aérea periférica, por lo que aumenta el riesgo tanto de desarrollar tumores centrales (más frecuentemente carcinoma escamoso y carcinoma de

célula pequeña) y periféricos (adenocarcinomas). Por el contrario, los factores de riesgo que llevan al desarrollo de cáncer de pulmón en nunca fumadores parecen actuar más sobre la vía aérea periférica y esto justificaría el predominio del adenocarcinoma en este grupo, tal y como hemos observado en nuestro estudio, donde suponen casi el 80% de los tumores diagnosticados.

En estudios previos realizados en la misma área geográfica en la que hemos desarrollado nuestra investigación (84), pero que incluían un elevado porcentaje de fumadores y exfumadores, se observa un aumento significativo del riesgo de cáncer de pulmón en individuos expuestos a concentraciones relativamente bajas de radón residencial (a partir de 50 Bq/m³), por debajo de los niveles de acción propuestos tanto por la OMS como por la EPA. Sin embargo, en nuestro estudio, realizado exclusivamente en nunca fumadores, solo se ha demostrado un incremento significativo del riesgo en los individuos expuestos a concentraciones elevadas de radón residencial (≥ 200 Bq/m³). Este dato sugiere que son necesarias concentraciones más elevadas de radón para inducir un cáncer de pulmón en nunca fumadores.

Son muchos los aspectos del cáncer de pulmón en nunca fumadores y su relación con la exposición a radón residencial que no han sido estudiados hasta el momento. En nuestra investigación hemos abordado algunas de estas cuestiones.

La relación entre la concentración de radón y el riesgo para cada tipo histológico se ha analizado en muy pocos estudios, ninguno de ellos realizado exclusivamente en nunca fumadores. Hemos analizado esta relación y en todos los tipos histológicos se observa un incremento en el riesgo de cáncer de pulmón para individuos expuestos a concentraciones elevadas de radón. Sin embargo, sólo se demuestra significación estadística para el adenocarcinoma. Este hecho podría estar en relación con el gran predominio de este tipo en nuestra muestra, siendo mucho menos frecuentes los demás tipos histológicos.

Hemos estudiado si la exposición a concentraciones elevadas de radón podría tener influencia en la edad a la que se diagnostica la enfermedad, haciendo, por ejemplo, que personas expuestas a concentraciones más elevadas de radón desarrollen cáncer de

pulmón a edades más precoces que aquellos no expuestos o expuestos a concentraciones más bajas en sus domicilios. Aunque las diferencias entre grupos de edad no fueron estadísticamente significativas, hemos observado que los casos más jóvenes de nuestra muestra han estado expuestos a concentraciones más elevadas de radón que aquellos diagnosticados a edades más tardías. Esto podría sugerir que en individuos diagnosticados de cáncer de pulmón a edades tempranas, la exposición a concentraciones elevadas de radón residencial podría acortar el período de inducción necesario para el desarrollo de la enfermedad.

Hemos analizado también la posible influencia que la concentración de radón podría ejercer sobre el estadio del cáncer de pulmón en el momento del diagnóstico en individuos nunca fumadores. Este planteamiento responde al hecho de que se desconoce el mecanismo biológico exacto por el que la radiación alfa actúa sobre las células desencadenando la carcinogénesis y si la intensidad de la exposición a radón puede condicionar la historia natural de la enfermedad y el momento del diagnóstico. En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la exposición a radón residencial en función del estadio al diagnóstico, si bien la mayoría de los casos se diagnosticaron en estadios avanzados.

7.3 Ventajas de la investigación

El carácter multicéntrico del estudio nos ha permitido obtener un tamaño muestral adecuado y una buena representatividad de la población gallega ya que en la investigación han participado los siete principales centros hospitalarios de la comunidad autónoma, situados en las siete ciudades principales (Vigo, A Coruña, Santiago, Pontevedra, Ourense, Lugo y Ferrol) y en los que es atendida la práctica totalidad de la población. Por otro lado el tamaño muestral es suficiente y es de los mayores para un estudio sobre radón residencial y cáncer pulmonar en nunca fumadores. Este tamaño muestral permite obtener estimaciones relativamente precisas del efecto, incluso si se ajustan los resultados por múltiples covariables. El muestreo consecutivo de casos facilita un mayor tamaño muestral y evita posibles sesgos de selección.

Se realizó un estudio de casos y controles, un diseño que resulta muy adecuado para

estudiar exposiciones estables en el tiempo como lo es la exposición a radón en el domicilio, máxime en una población como la gallega, en la que la movilidad geográfica es muy baja. En nuestra muestra, la mediana de tiempo residiendo en la misma vivienda fue de 30 años para los casos y 36 para los controles. Además de esta tendencia de la población a vivir durante muchos años en el mismo domicilio, el área geográfica en la que se ha desarrollado la investigación es muy adecuada para este estudio, debido a que el subsuelo es muy rico en granito, con un alto contenido en uranio, por lo que los niveles de radón residencial son más elevados que en otras áreas. Estos dos aspectos facilitan la atribución del cáncer de pulmón a la exposición a radón residencial, teniendo en cuenta, además, que todos los participantes en el estudio eran nunca fumadores.

Las mediciones de radón se realizaron con un detector tipo alfa-track que es un método fiable y los detectores fueron revelados en el Laboratorio de Radón de Galicia, lo que asegura mediciones fiables y estandarizadas. Dicho laboratorio ha participado en varios ejercicios de intercomparación (95) organizados por el Consejo de Seguridad Nuclear y el Laboratorio de Física Médica de la Universidad de Cantabria con excelentes resultados.

Por último, cabe destacar que el porcentaje de devolución de los detectores ha sido muy elevado, lo que hace que existan mediciones de radón en un elevado porcentaje de participantes, tanto entre los casos (92,2%) como en los controles (82,7%), lo que le confiere mayor validez a nuestros datos, ya que disminuye la posibilidad de cualquier tipo de sesgo de selección. Estos porcentajes de retorno son los más elevados en la literatura, debido al exhaustivo seguimiento de los participantes una vez que se les hizo entrega del detector de radón residencial, precisamente para evitar pérdidas. El porcentaje es muy elevado, aún más si se tiene en cuenta que una parte importante de los casos ya habían fallecido en el momento de devolución del detector, siendo éste devuelto por los familiares.

7.4 Limitaciones del estudio.

Se pueden identificar algunas limitaciones en nuestro estudio, como el bajo porcentaje de hombres en la muestra, que suponen sólo el 21% de los casos, aunque este

porcentaje es similar al observado en otras series de cáncer de pulmón en nunca fumadores.

Con respecto a la determinación de radón residencial deberíamos hacer algunas consideraciones. La primera hace referencia a las diferencias estacionales que se producen en los niveles de radón en las viviendas. Para evitar estas oscilaciones, se han introducido factores de corrección a la hora de calcular las concentraciones en función de la época del año en la que se haya realizado la medición. Otro aspecto a tener en cuenta es que dado que el radón, por ser más denso que el aire, tiende a acumularse en zonas bajas, es posible que en las viviendas rurales, generalmente de una o dos alturas, se alcance una mayor concentración de radón que en viviendas urbanas, en las que la población reside con frecuencia en pisos más elevados. Hemos comparado las concentraciones de radón en los domicilios rurales y urbanos de los participantes y aunque la concentración mediana en domicilios urbanos es ligeramente inferior a la de viviendas rurales, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Por último, podría considerarse una limitación el hecho de que sea el propio participante el que coloque el detector en su domicilio, siguiendo las instrucciones del investigador. Y aunque, dada la sencillez del procedimiento, es de esperar que la mayoría de los individuos lo hayan colocado adecuadamente, no se puede descartar que un pequeño porcentaje de individuos lo puedan haber colocado de un modo inadecuado.

Otro aspecto a destacar es la dificultad para medir objetivamente la exposición a humo ambiental del tabaco, ya que no existe ninguna medición estandarizada para esta exposición. Para evitar posibles errores de clasificación, los entrevistadores estaban entrenados para reducir sesgos relacionados con esta variable.

Implicaciones

Nuestros resultados han demostrado que individuos nunca fumadores expuestos a concentraciones elevadas de radón en sus viviendas ($\geq 200\text{Bq/m}^3$) tienen un riesgo de desarrollar cáncer de pulmón 2,4 veces superior al de aquellos nunca fumadores expuestos a concentraciones $<100\text{ Bq/m}^3$ y, cuando a esta exposición se une la convivencia con fumadores, que conlleva exposición pasiva al humo de tabaco, el

riesgo se incrementa hasta 2,7. Estos hallazgos ponen de manifiesto dos cuestiones: en primer lugar, existe un riesgo elevado de cáncer pulmonar en nunca fumadores debido a la exposición a radón residencial y este riesgo se detecta a concentraciones ligeramente superiores que cuando se analiza a fumadores o exfumadores, lo que pone de manifiesto la asociación entre radón residencial y tabaco en el riesgo de cáncer de pulmón. Sin embargo, se detecta riesgo a concentraciones por debajo de las recomendadas por la normativa Europea y Española (Consejo de Seguridad Nuclear), lo que indica que sería conveniente rebajar el nivel de acción para colocarlo más cerca de lo recomendado por la OMS o por la USEPA. En segundo lugar, los indicios de interacción entre el radón residencial y la exposición pasiva a humo ambiental de tabaco indican la necesidad de seguir actuando en políticas de control de tabaco y utilizar esta exposición para reducir el número de expuestos a tabaquismo pasivo, lo que también podría reducir el número de casos de cáncer de pulmón debidos a radón residencial. Ambos hallazgos son muy novedosos y no han sido descritos en la literatura con anterioridad. Finalmente, se pone de manifiesto que en Galicia un elevado número de viviendas tienen concentraciones elevadas de radón (por encima de los niveles de acción establecidos por organismos como la OMS o la EPA) y un porcentaje significativo de nunca fumadores (fundamentalmente mujeres) conviven o han convivido con fumadores.

A la vista de estos datos las autoridades sanitarias deberían promover actividades informativas para la población y los profesionales sanitarios en relación con el riesgo derivado de la exposición a radón residencial y el incremento del riesgo cuando a esta exposición se añade el tabaquismo pasivo, en el caso de nunca fumadores. Asimismo, es necesario adoptar medidas preventivas eficaces que contribuyan a disminuir hasta el mínimo posible las exposiciones a dos carcinógenos ambientales tan conocidos como son el radón residencial y el humo del tabaco. Es crucial que se implante una normativa específica incluyendo el Código Técnico de Edificación que proteja a la población frente al radón residencial, especialmente en aquellas áreas de alto riesgo.

Futuro

Los trabajos presentados en esta tesis forman parte de un proyecto de investigación más amplio que pretende abarcar múltiples aspectos de la epidemiología del cáncer de pulmón en nunca fumadores y que va a continuar con el estudio de otros factores de riesgo asociados al desarrollo de la enfermedad y de las características diferenciales, tanto clínicas como moleculares, del cáncer de pulmón en nunca fumadores respecto al cáncer de pulmón en fumadores. En este sentido, cabe destacar el interés en relación con el perfil de mutaciones en determinados oncogenes, ya que tiene implicaciones terapéuticas y pronósticas y es diferente entre fumadores y nunca fumadores, como es el caso de la mutación EGFR en adenocarcinoma, casi exclusiva de nunca fumadores y será interesante analizar su comportamiento en relación con la exposición a radón residencial.

Podremos analizar también si el consumo de determinados alimentos tiene alguna influencia sobre el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón en nunca fumadores. Hasta el momento se han publicado algunos estudios pero ninguno realizado exclusivamente en nunca fumadores y no se han obtenido resultados definitivos.

Finalmente, se analizará si las mujeres amas de casa pueden presentar mayor riesgo de cáncer pulmonar que aquellas mujeres trabajadoras, ya que al permanecer más tiempo en el domicilio, la exposición a radón residencial es más prolongada e intensa. No hay estudios que hayan demostrado esta posibilidad.



8. Conclusiones



- 1) Un elevado porcentaje de viviendas en Galicia presenta unas concentraciones elevadas de radón residencial, por encima de los niveles de acción recomendados por organismos internacionales como la OMS o la USEPA. En el presente estudio, en el 29,4% de las viviendas de los controles se detectaron niveles de radón residencial $> 200\text{Bq/m}^3$.
- 2) En individuos nunca fumadores expuestos a concentraciones de radón residencial $\geq 200\text{Bq/m}^3$ el riesgo de cáncer de pulmón es 2,2 veces superior al de individuos expuestos a concentraciones menores de 100Bq/m^3 . Si estos resultados se restringen a las mujeres el riesgo aumenta ligeramente, a 2,8 y si se analizan exclusivamente los sujetos que han residido más de 20 años en la misma vivienda el riesgo es de 1,8. En todos los casos el riesgo es estadísticamente significativo.
- 3) En individuos expuestos a concentraciones elevadas de radón residencial ($\geq 200\text{Bq/m}^3$), la exposición a tabaquismo pasivo, medida como convivencia con fumadores incrementa el riesgo de cáncer de pulmón respecto a individuos expuestos a las mismas concentraciones de radón sin antecedentes de convivencia con fumadores.
- 4) El tipo histológico más frecuente en nunca fumadores expuestos a radón residencial es el adenocarcinoma. En aquellos expuestos a concentraciones superiores $\geq 200\text{Bq/m}^3$ se ha demostrado un riesgo 2,2 veces superior de desarrollar un adenocarcinoma pulmonar que en expuestos a concentraciones más bajas. En los demás tipos histológicos se observa una tendencia a presentar un riesgo similar pero sin que se alcance la significación estadística.
- 5) No se ha conseguido demostrar una diferencia estadísticamente significativa en las concentraciones de radón en función de la edad a la que se diagnosticó el cáncer de pulmón pero se ha observado que los individuos más jóvenes han sufrido exposiciones más altas a radón residencial que aquellos diagnosticados a edades más tardías, lo que podría sugerir una

relación nivel de exposición y tiempo necesario para inducir el desarrollo del tumor. Será necesario realizar más estudios con un mayor tamaño muestral para poder explicar estos hallazgos debido principalmente a que se diagnostican pocos cánceres de pulmón en menores de 60 años.

- 6) La mayoría de los casos se han diagnosticado en estadios avanzados y no ha sido posible demostrar una relación entre nivel de exposición y estadio TNM al diagnóstico.





9. Bibliografía



1. Lopez AB et al., editores. Golbal Burden of Disease Risk Factors. A copublication of The World Bank and Oxford University Press: 2006.
2. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. December 15, 2010;127(12):2893-917.
3. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers--a different disease. *Nat Rev Cancer*. October 2007;7(10):778-90.
4. INE (consultado 29 May 2013 [Internet]. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np664.pdf>
5. Hoffman F. Cancer of the lungs. *Am Rev Tuberc*. 1929;19:392.
6. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin*. August 2011;61(4):212-36.
7. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol*. January 2014;15(1):23-34.
8. Yano T, Miura N, Takenaka T, Haro A, Okazaki H, Ohba T, et al. Never-smoking nonsmall cell lung cancer as a separate entity: clinicopathologic features and survival. *Cancer*. September 1, 2008;113(5):1012-8.
9. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. April 2005;55(2):74-108.

10. Zhong L, Goldberg MS, Gao YT, Jin F. Lung cancer and indoor air pollution arising from Chinese-style cooking among nonsmoking women living in Shanghai, China. *Epidemiology*. September 1999;10(5):488-94.
11. Yu ITS, Chiu Y-L, Au JSK, Wong T-W, Tang J-L. Dose-response relationship between cooking fumes exposures and lung cancer among Chinese nonsmoking women. *Cancer Res*. May 1, 2006;66(9):4961-7.
12. Zhao Y, Wang S, Aunan K, Seip HM, Hao J. Air pollution and lung cancer risks in China--a meta-analysis. *Sci Total Environ*. August 1, 2006;366(2-3):500-13.
13. Toh C-K, Gao F, Lim W-T, Leong S-S, Fong K-W, Yap S-P, et al. Never-smokers with lung cancer: epidemiologic evidence of a distinct disease entity. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. May 20, 2006;24(15):2245-51.
14. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in «Never-smokers»: a unique entity. *Oncol Williston Park N*. January 2010;24(1):29-35.
15. Parente Lamelas I, Abal Arca J, Blanco Cid N, Alves Pérez MT, Dacal Quintas R, Gómez Márquez H, et al. Clinical characteristics and survival in never smokers with lung cancer. *Arch Bronconeumol*. February 2014;50(2):62-6.
16. Samet JM, Avila-Tang E, Boffetta P, Hannan LM, Olivo-Marston S, Thun MJ, et al. Lung cancer in never smokers: clinical epidemiology and environmental risk factors. *Clin Cancer Res*. September 2009;15(18):5626-45.
17. Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, Matsumura A, Fukai S, Tamura A, et al. Gender, histology, and time of diagnosis are important factors for prognosis: analysis of 1499 never-smokers with advanced non-small cell lung cancer in Japan. *J Thorac Oncol*. July 2010;5(7):1011-7.
18. Lee JY, Na II, Jang S-H, Hwang YI, Choe DH, Kim CH, et al. Differences in clinical presentation of non-small cell lung cancer in never-smokers versus smokers. *J Thorac Dis*. December 2013;5(6):758-63.

19. Hoffman D, Hoffman I. The changing cigarette 1950-1995. *J Toxicol Environ Health*. 1997;50:307-64.
20. Nordquist LT, Simon GR, Cantor A, Alberts WM, Bepler G. Improved survival in never-smokers vs current smokers with primary adenocarcinoma of the lung. *Chest*. August 2004;126(2):347-51.
21. Subramanian J, Velcheti V, Gao F, Govindan R. Presentation and stage-specific outcomes of lifelong never-smokers with non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol*. September 2007;2(9):827-30.
22. Blanchon F, Grivaux M, Collon T, Zureik M, Barbieux H, Bénichou-Flurin M, et al. [Epidemiologic of primary bronchial carcinoma management in the general French hospital centers]. *Rev Mal Respir*. December 2002;19(6):727-34.
23. Quoix E, Monnet I, Scheid P, Hamadouche A, Chouaid C, Massard G, et al. [Management and outcome of French elderly patients with lung cancer: an IFCT survey]. *Rev Mal Respir*. May 2010;27(5):421-30.
24. Dibble R, Langeburg W, Bair S, Ward J, Akderley W. Natural history of non-small lung cancer in non-smokers. *J Clin Oncol*. 2005;23:7252.
25. Ruano-Ravina A, Figueiras A, Barros-Dios JM. Lung cancer and related risk factors: an update of the literature. *Public Health*. May 2003;117(3):149-56.
26. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum World Health*. 2004;83:1-1438.
27. Chiang H-C, Huang Y-K, Chen P-F, Chang C-C, Wang C-J, Lin P, et al. 4-(Methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone is correlated with 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in humans after exposure to environmental tobacco smoke. *Sci Total Environ*. January 1, 2012;414:134-9.

28. Brown K. Respiratory Health Effects of Passive Smoking: Lung Cancer and other Disorders. Beyard S. Jinot J. & Koppicar A.M. Environmental Protection Agency. Washington DC. USA; 1992. p. Chapt 6. 1-29.

29. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum. 83. 1-1438 (2004).

30. Environmental Protection Agency. Respiratory effects of passive smoking: lung cancer and other disorders, EPA/600/6-90/006F. Washington, DC: EPA Office of Research and Development; 1992.

31. Allodji RS, Leuraud K, Bernhard S, Henry S, Bénichou J, Laurier D. Assessment of uncertainty associated with measuring exposure to radon and decay products in the French uranium miners cohort. *J Radiol Prot.* March 2012;32(1):85-100.

32. Tomasek L. Lung cancer in a Czech cohort exposed to radon in dwellings--50 years of follow-up. *Neoplasma.* 2012;59(5):559-65.

33. Schubauer-Berigan MK, Daniels RD, Pinkerton LE. Radon exposure and mortality among white and American Indian uranium miners: an update of the Colorado Plateau cohort. *Am J Epidemiol.* March 15, 2009;169(6):718-30.

34. Van Dillen T, Dekkers F, Bijwaard H, Kreuzer M, Grosche B. Lung cancer from radon: a two-stage model analysis of the WISMUT Cohort, 1955-1998. *Radiat Res.* January 2011;175(1):119-30.

35. Torres-Durán M, Barros-Dios JM, Fernández-Villar A, Ruano-Ravina A. Residential radon and lung cancer in never smokers. A systematic review. *Cancer Lett.* April 1 2014;345(1):21-6.

36. Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ.* January 29, 2005;330(7485):223.

37. Krewski D, Lubin JH, Zielinski JM, Alavanja M, Catalan VS, Field RW, et al. Residential radon and risk of lung cancer: a combined analysis of 7 North American case-control studies. *Epidemiology*. March 2005;16(2):137-45.
38. Lagarde F, Axelsson G, Damberg L, Mellander H, Nyberg F, Pershagen G. Residential radon and lung cancer among never-smokers in Sweden. *Epidemiology*. July 2001;12(4):396-404.
39. Kreuzer M, Heinrich J, Kreienbrock L, Rosario AS, Gerken M, Wichmann HE. Risk factors for lung cancer among nonsmoking women. *Int J Cancer*. August 20, 2002;100(6):706-13.
40. Kreuzer M, Gerken M, Kreienbrock L, Wellmann J, Wichmann HE. Lung cancer in lifetime nonsmoking men - results of a case-control study in Germany. *Br J Cancer*. January 5, 2001;84(1):134-40.
41. Gao YT, Blot WJ, Zheng W, Ershov AG, Hsu CW, Levin LI, et al. Lung cancer among Chinese women. *Int J Cancer*. November 15, 1987;40(5):604-9.
42. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. *J Clin Oncol*. February 10, 2007;25(5):561-70.
43. Mumford JL, He XZ, Chapman RS, Cao SR, Harris DB, Li XM, et al. Lung cancer and indoor air pollution in Xuan Wei, China. *Science*. January 9, 1987;235(4785):217-20.
44. Alberto Ruano-Ravina, José Antonio García-Lavandeira, María Torres-Durán, Luciana Prini-Guadalupe, Isaura Parente-Lamelas, Virginia Leiro-Fernández, Carmen Montero-Martínez, Francisco Javier González-Barcala, Antonio Golpe-Gómez, Cristina Martínez, Olalla Castro-Añón, María José Mejuto-Martí, Juan Miguel Barros-Dios. Leisure time activities related to carcinogen exposure and lung cancer risk in never smokers. A case-control study. *Environ Res*. 2014 Jul;132:33-7.

45. Travis W, Bambilla E, Muller-Hermelink H, Harris C, editors. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon IARC Press 2004.

46. Brenner DR, Hung RJ, Tsao M-S, Shepherd FA, Johnston MR, Narod S, et al. Lung cancer risk in never-smokers: a population-based case-control study of epidemiologic risk factors. *BMC Cancer*. 2010;10:285.

47. Brenner DR, Boffetta P, Duell EJ, Bickeböller H, Rosenberger A, McCormack V, et al. Previous lung diseases and lung cancer risk: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *Am J Epidemiol*. October 1, 2012;176(7):573-85.

48. Dosil-Díaz O, Ruano-Ravina A, Gestal-Otero JJ, Barros-Dios JM. Meat and fish consumption and risk of lung cancer: A case-control study in Galicia, Spain. *Cancer Lett*. July 8, 2007;252(1):115-22.

49. Ruano-Ravina A, Figueiras A, Dosil-Díaz O, Barreiro-Carracedo A, Barros-Dios JM. A population-based case-control study on fruit and vegetable intake and lung cancer: a paradox effect? *Nutr Cancer*. 2002;43(1):47-51.

50. Dosil-Díaz O, Ruano-Ravina A, Gestal-Otero JJ, Barros-Dios JM. Consumption of fruit and vegetables and risk of lung cancer: a case-control study in Galicia, Spain. *Nutrition*. 2008 May;24(5):407-13.

51. Ruano-Ravina A, Figueiras A, Barros-Dios JM. Type of wine and risk of lung cancer: a case-control study in Spain. *Thorax*. November 2004;59(11):981-5.

52. Bagnardi V., Rota M., Botteri E. et al. Alcohol consumption and lung cancer risk in never smokers: a meta-analysis. *Annals of Oncology* 2011; 22: 2631-2631

53. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer*. October 3, 2005;93(7):825-33.

54. Hung RJ, Boffetta P, Brockmüller J, Butkiewicz D, Cascorbi I, Clapper ML, et al. CYP1A1 and GSTM1 genetic polymorphisms and lung cancer risk in Caucasian non-smokers: a pooled analysis. *Carcinogenesis*. May 2003;24(5):875-82.
55. Chen B, Qiu L-X, Li Y, Xu W, Wang X-L, Zhao W-H, et al. The CYP1B1 Leu432Val polymorphism contributes to lung cancer risk: evidence from 6501 subjects. *Lung Cancer*. December 2010;70(3):247-52.
56. Zhou W, Liu G, Miller DP, Thurston SW, Xu LL, Wain JC, et al. Polymorphisms in the DNA repair genes XRCC1 and ERCC2, smoking, and lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* April 2003;12(4):359-65.
57. Gorlova OY, Weng S-F, Zhang Y, Amos CI, Spitz MR, Wei Q. DNA repair capacity and lung cancer risk in never smokers. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* June 2008;17(6):1322-8.
58. Subramanian J, Govindan R. Molecular genetics of lung cancer in people who have never smoked. *Lancet Oncol*. July 2008;9(7):676-82.
59. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer*. March 2007;7(3):169-81.
60. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. May 20, 2004;350(21):2129-39.
61. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*. June 4, 2004;304(5676):1497-500.
62. Mounawar M, Mukeria A, Le Calvez F, Hung RJ, Renard H, Cortot A, et al. Patterns of EGFR, HER2, TP53, and KRAS mutations of p14arf expression in non-small cell lung cancers in relation to smoking history. *Cancer Res*. June 15, 2007;67(12):5667-72.

63. Wong DW-S, Leung EL-H, So KK-T, Tam IY-S, Sihoe AD-L, Cheng L-C, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer*. April 15, 2009;115(8):1723-33.

64. Wen J, Fu J, Zhang W, Guo M. Genetic and epigenetic changes in lung carcinoma and their clinical implications. *Mod Pathol*. July 2011;24(7):932-43.

65. Stabile LP, Davis ALG, Gubish CT, Hopkins TM, Luketich JD, Christie N, et al. Human non-small cell lung tumors and cells derived from normal lung express both estrogen receptor alpha and beta and show biological responses to estrogen. *Cancer Res*. April 1, 2002;62(7):2141-50.

66. Kawai H, Ishii A, Washiya K, Konno T, Kon H, Yamaya C, et al. Estrogen receptor alpha and beta are prognostic factors in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. July 15, 2005;11(14):5084-9.

67. Wu C-T, Chang Y-L, Shih J-Y, Lee Y-C. The significance of estrogen receptor beta in 301 surgically treated non-small cell lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg*. October 2005;130(4):979-86.

68. Siegfried JM. Women and lung cancer: does oestrogen play a role? *Lancet Oncol*. August 2001;2(8):506-13.

69. Yager JD, Liehr JG. Molecular mechanisms of estrogen carcinogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1996;36:203-32.

70. Dubey S, Siegfried JM, Traynor AM. Non-small-cell lung cancer and breast carcinoma: chemotherapy and beyond. *Lancet Oncol*. May 2006;7(5):416-24.

71. Taioli E, Wynder EL. Re: Endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women. *J Natl Cancer Inst*. June 1, 1994;86(11):869-70.

72. Greiser CM, Greiser EM, Dören M. Menopausal hormone therapy and risk of lung cancer-Systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. March 2010;65(3):198-204.
73. Ruano-Ravina A, Aragonés N, Pérez-Ríos M, López-Abente G, Barros-Dios JM. Residential radon exposure and esophageal cancer. An ecological study from an area with high indoor radon concentration (Galicia, Spain). *Int J Radiat Biol*. April 2014;90(4):299-305.
74. Henshaw DL, Eatough JP, Richardson RB. Radon as a causative factor in induction of myeloid leukaemia and other cancers. *Lancet*. April 28, 1990;335(8696):1008-12.
75. Axelson O, Rehn M. Lung cancer in miners. *Lancet*. September 25, 1971;2(7726):706-7.
76. Sevc J, Kunz E, Placek V. Lung cancer in uranium miners and long-term exposure to radon daughter products. *Health Phys*. June 1976;30(6):433-7.
77. Duggan MJ, Soilleux PJ, Strong JC, Howell DM. The exposure of United Kingdom miners to radon. *Br J Ind Med*. April 1970;27(2):106-9.
78. BEIR VI. 1999. National Research Council. Effects of Exposures to Radon. National Academy Press. Washington DC.
79. Axelson O, Edling C, Kling H. Lung cancer and residency--a case-referent study on the possible impact of exposure to radon and its daughters in dwellings. *Scand J Work Environ Health*. March 1979;5(1):10-5.
80. Quindós LS, Fernández P, Soto J. National survey on indoor radon in Spain. *Env Int*. 1991;17(5):449-53.
81. A citizen's guide to radon (monograph on the Internet). Washington DC, US. Environmental Protection Agency. Available from: http://www.epa.gov/radon/pdfs/Federal_Radib_Action_Plan.pdf.

82. World Health Organization. Handbook on indoor radon: a public health perspective. Geneva, Switzerland:WHO;2009.

83. Barros-Dios JM, Barreiro MA, Ruano-Ravina A, Figueiras A. Exposure to residential radon and lung cancer in Spain: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol*. September 15, 2002;156(6):548-55.

84. Barros-Dios JM, Ruano-Ravina A, Pérez-Ríos M, Castro-Bernárdez M, Abal-Arca J, Tojo-Castro M. Residential radon exposure, histologic types, and lung cancer risk. A case-control study in Galicia, Spain. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. June 2012;21(6):951-8.

85. 90/143/Euratom: commission recommendation of 21 February 1990 on the protection of the public against indoor exposure to radon. (<http://europa.eu.int/comm/environment/radprot/legislation/90143pdf>).

86. Council Directive (2013/59/Euratom) on basic safety standards for protection against the dangers arising from exposure to ionising radiation, and repealing Directives 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom and 2003/122/Euratom. *Off. J. Eur. Union* No. L13/1, 17 January 2014 (2014).

87. Torres-Durán M, Ruano-Raviña A, Parente-Lamelas I, et al. Lung Cancer in never smokers: a case-control study in a radon-prone area (Galicia, Spain). *Eur Respir J* 2014; 44:994-1001.

88. Llorca J, Bringas-Bollada M, Quindós-Ponceta IS. Falta de asociación entre las concentraciones de radón en el domicilio y el cáncer de pulmón en Cantabria. *Arch Bronconeumol*. 2007; 43:696

89. Ruano-Ravina A, Quindós-Ponceta L, Sainz-Fernández C, Barros-Dios JM. Radón interior y salud pública en España. *Tiempo para la acción*. Gac. Sanit 2014: En prensa.

90. IARC: European Code Against Cancer. <http://cancer-code-europe.iarc.fr>

91. Robertson A, Allen J, Laney R, Curnow A. The cellular and molecular carcinogenic effects of radon exposure: a review. *Int J Mol Sci.* 2013;14(7):14024-63.
92. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence World-wide in 2012. www.globocan.iarc.fr.
93. Lo Y-L, Hsiao C-F, Chang G-C, Tsai Y-H, Huang M-S, Su W-C et al. Risk factors for primary lung cancer among never smokers by gender in a matched case-control study. *Cancer Causes Control* 2013; 24(3):567-76.
94. Zohng L, Goldberg MS, Parent M et al. Exposure to environmental tobacco smoke and the risk of lung cancer: a metaanalysis. *Lung cancer* 2000; 27:3-18.
95. Gutierrez-Villanueva JL, Sainz-Fernández C, Fuente-Merino I, et al. Intercomparison exercise on external gamma dose rate under field conditions at the laboratory of natural radiation (Saelices el Chico, Spain). *Radiat Prot Dosimetry* 2013; 155:459-466.





10. Anexos





10.1 Anexo 1: Comité Ético





Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia
Edificio Administrativo de San Lázaro
15781 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Tlf: 881 546425 Fax: 881 541804
ceic@sergas.es

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE GALICIA

Dña. Paula M. López Vázquez, Secretaria suplente del Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 28/09/2010 el estudio:

Título: Factores de riesgo del cáncer de pulmón en nunca fumadores. Un estudio multicéntrico de casos y controles en el noroeste de España

Promotor: Alberto Ruano Raviña

Código de Registro CEIC de Galicia: 2010/295

Y que este Comité aceptó, de conformidad con sus Procedimientos Normalizados de Trabajo, que dicho estudio fuera realizado en los siguientes centros:

Centros	Investigadores principales
USC (Facultade de Medicina)	Alberto Ruano Raviña

Lo que certifico a petición del equipo investigador.

En Santiago de Compostela a 04 de octubre de 2010

La Secretaria suplente

Paula M. López Vázquez





10.2 Anexo 2: Cuestionario





Código cuestionario¹

										V	I	G
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---	---	---

¹ Fecha actual, nº de orden de aparición, caso (1) o control (0)

Estudio LCRINS

Área de Medicina Preventiva

Universidad Santiago de Compostela

Pegatina o NHC/NSS

Datos generales del paciente	
Nombre y apellidos	
Fecha de nacimiento	<input type="text"/> <input type="text"/> de <input type="text"/> <input type="text"/> de <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Edad	
Sexo	<input type="checkbox"/> hombre <input type="checkbox"/> mujer
Estado civil	<input type="checkbox"/> soltero <input type="checkbox"/> casado <input type="checkbox"/> viudo <input type="checkbox"/> separado/divorciado <input type="checkbox"/> convivencia en pareja
Teléfono	<input type="text"/> <input type="text"/> de <input type="text"/> <input type="text"/> de <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Fecha de entrevista	
Situación del paciente en el momento de la entrevista	<input type="checkbox"/> hospitalizado <input type="checkbox"/> ambulatorio Controles: tipo intervención (letra legible) _____
Familiar de contacto:	_____
Parentesco	_____ Teléfono _____

Nivel de estudios
<input type="checkbox"/> sin estudios <input type="checkbox"/> No acabó EGB <input type="checkbox"/> Acabó EGB <input type="checkbox"/> Acabó Bachillerato <input type="checkbox"/> universitarios (titulación _____)

Tabaquismo	
¿Ha fumado en su vida 1cig/día durante más de 6 meses?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
¿Ha fumado más de 100 cigarrillos en su vida?	
Sujeto excluido del estudio	

Residencia actual	
Municipio	
Parroquia	
Lugar	
Provincia	
Nº años de permanencia en la casa:	_____ años
Tiempo de permanencia fuera de la residencia cada año (vacaciones, fines de semana, trabajo,...)	
¿Tiene lareira de leña?	No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> ¿Con que frecuencia la enciende? _____ Superficie del domicilio (m²) _____

Sólo para Casos	
Código de biopsia _____	Tipo histológico
Fecha de diagnóstico: _____	<input type="checkbox"/> Epidermoide <input type="checkbox"/> Adenocarcionoma <input type="checkbox"/> Células pequeñas <input type="checkbox"/> Células grandes <input type="checkbox"/> Otro, especificar _____

Tabaquismo pasivo		
¿Ha convivido usted con fumadores en los últimos 20 años?		SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NS <input type="checkbox"/>
Parentesco	Tiempo de convivencia	Cantidad diaria que fumaba el conviviente
1.		
2.		
3.		
4.		
¿En los últimos 20 años, con qué frecuencia ha acudido a locales donde estaba permitido fumar? _____ veces a la semana		

Exposición al humo ambiental de tabaco en la infancia		
¿Estuvo usted expuesto al humo ambiental de tabaco antes de los 16 años?		SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
¿Quién fumaba en su domicilio?		
Familiar fumador	Cantidad diaria que fumaba	Fumaba en su presencia
1.		SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
2.		SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
3.		SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
4.		SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

Exposición al humo ambiental de tabaco en el trabajo	
¿Alguna vez ha estado expuesto al humo ambiental del tabaco en el trabajo?	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
¿Durante cuántos años? _____	
¿Durante cuántas horas diarias aproximadamente? _____	
¿La exposición fue en un recinto cerrado (oficina por ejemplo) o abierto? Cerrado <input type="checkbox"/> Abierto <input type="checkbox"/> Otras consideraciones _____	

3

Actividad laboral (Jubilado: NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/>)	
Ocupación principal	
Lugar de trabajo	
Sector	Tiempo en el mismo _____ años
Ocupación secundaria	
Lugar de trabajo	
Sector	Tiempo en el mismo _____
Otros trabajos desempeñados en los últimos años	
Ocupación	Duración en años _____
Ocupación	Duración en años _____
Ocupación	Duración en años _____

Exposiciones especiales	
Tipo de producto (químicos, disolventes, abonos, otros)	Duración de la exposición en años
1.	
2.	
3.	

Tiempo libre
¿Realiza usted actividades como pueden ser: bricolaje, pinturas, manualidades, ...? _____
¿Desde hace cuánto tiempo? _____
¿Toca usted algún instrumento musical de viento? NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> ¿Cuál? _____
¿Durante cuánto tiempo? _____

Antecedentes personales	
¿Ha padecido Vd. alguna enfermedad importante?	SI <input type="checkbox"/> ¿Cuál/es? _____ NO <input type="checkbox"/> NS <input type="checkbox"/>
¿Fue irradiado Vd. alguna vez?	SI <input type="checkbox"/> ¿Durante cuánto tiempo? _____ NO <input type="checkbox"/> NS <input type="checkbox"/> ¿Por qué razón? _____
¿Padece Vd. alguna enfermedad broncopulmonar?	SI <input type="checkbox"/> ¿Cuál/es? _____ NO <input type="checkbox"/> NS <input type="checkbox"/>

Antecedentes familiares		
	No	Si
¿Sus padres están vivos?		
¿De qué fallecieron sus padres?... ²		
<div> <div>¿Parentesco?</div> <div> <div>padre <input type="checkbox"/></div> <div>madre <input type="checkbox"/></div> <div>ambos <input type="checkbox"/></div> </div> </div>		
<div>Tipo tumor: _____</div>		
<div>² Pregunta abierta hasta encontrar información sobre enfermedad de los casos</div>		

Consumo habitual de alimentos (nº de veces al/a la...)*					
	Año	Mes	Semana	Día	No consume
Manzanas					
Naranjas					
Peras					
Plátanos					
Kiwis					
Uvas					
Otras frutas:					
Zumo de naranja					
Otros zumos:					
Cereales					
Pan					
Pasta					
Arroz					
Carnes rojas ⁵					
Carnes blancas ⁵					
Pescado azul ⁵					
Pescado blanco ⁵					
Huevos ⁵					
Lácteos desnatados					
Lácteos enteros					
Embutidos					
⁵ Preparación: A: cocidos; B: fritos en aceite de oliva; C: fritos en otro tipo de aceite; D: plancha; E: parrilla; F: manteca; G: asados; H: frito o cocido indistintamente * ""Se refiere a los últimos 20 años""					

Consumo habitual de alimentos (nº de veces al/a la...)*					
	Año	Mes	Semana	Día	No consume
Repollo					
Grelos					
Berza Gallega					
Calabacín					
Coliflor					
Brécol					
Lechuga					
Tomate					
Zanahoria					
Judías					
Patatas ⁵					
Garbanzos					
Lentejas					
Habas					
Otras verduras/hortalizas:					
Precocinados ⁵					
Pastelería casera ⁵					
Pastelería industrial ⁵					

⁵ Preparación: **A:** cocidos; **B:** fritos en aceite de oliva; **C:** fritos en otro tipo de aceite; **D:** plancha; **E:** parrilla; **F:** manteca; **G:** asados; **H:** frito o cocido indistintamente

* "Se refiere a los últimos 20 años"

¿Consumo de aceite?	<input type="checkbox"/> oliva <input type="checkbox"/> girasol <input type="checkbox"/> oliva y girasol <input type="checkbox"/> otro tipo de aceite
----------------------------	---

¿Consume alguna de estas bebidas?										
	¿Consumo?		¿Con qué frecuencia y nº de vasos?				¿Desde cuándo lo consume? (años)	¿Cuándo finalizó el consumo?	¿Elaboración propia?	
	Si	No	M	S	FS	D			Si	No
Vino blanco										
V. tinto										
V. Rosado										
Brandy										
Jerez										
Aguardiente										
Ginebra										
Güisqui										
Cerveza										
Otros:										
Número de "cafés con gotas" a la semana _____										



Cuestionario sobre el detector de Radón.

No se olvide de enviar el cuestionario junto con el detector en el sobre prefranqueado que se le proporcionó.

Nombre			Primer apellido		
			Segundo apellido		

Calle, Plaza			Nº		Piso		Letra	
Localidad			Provincia			C.P.		
Municipio		Parroquia			Aldea			
Dirección e-mail:				Tel.				

Introducir el código que aparece en el detector →

DETECTOR (CÓDIGO)						
-------------------	--	--	--	--	--	--

FECHA DE COLOCACIÓN	día	mes	año
---------------------	-----	-----	-----

FECHA DE RETIRADA	día	mes	año
-------------------	-----	-----	-----

Localidad en la que fue colocado			Provincia		
TIPO DE VIVIENDA	Unifamiliar aislada		Casa adosada		Piso
EDAD APROXIMADA DE LA VIVIENDA (AÑOS)					

TIPO DE HABITACION EN LA QUE ESTUVO COLOCADO EL DETECTOR					
Dormitorio		Salita pequeña		Garaje	
Salón		Buhardilla		Sótano	
Pasillo		Aseo		Otro (especificar cuál):	
¿Aire acondicionado? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> ¿Lo tuvo conectado durante la medición? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> A VECES <input type="checkbox"/>					
¿Qué planta de la casa? (salvo piso)	-1 (por debajo de la calle)	0 (nivel de la calle)	1	2	Piso (Cualquiera)
Número de personas que habitan en la vivienda					
Descripción de tipo de construcción (rodear con un círculo)		Material exterior: piedra ladrillo madera otros			
		Material interior: piedra ladrillo madera otros			
¿Observaciones?					

En caso de pérdida o dudas contactar con alberto.ruano@usc.es o llamar al 881 81 2267.

Le informamos que todos los datos que nos pueda facilitar, así como el resultado obtenido de su vivienda serán totalmente secretos y solo se usarán agregados con otros sin posibilidad de identificación, tal como las normas legales lo establecen.



COMO COLOCAR EL DETECTOR DE RADÓN

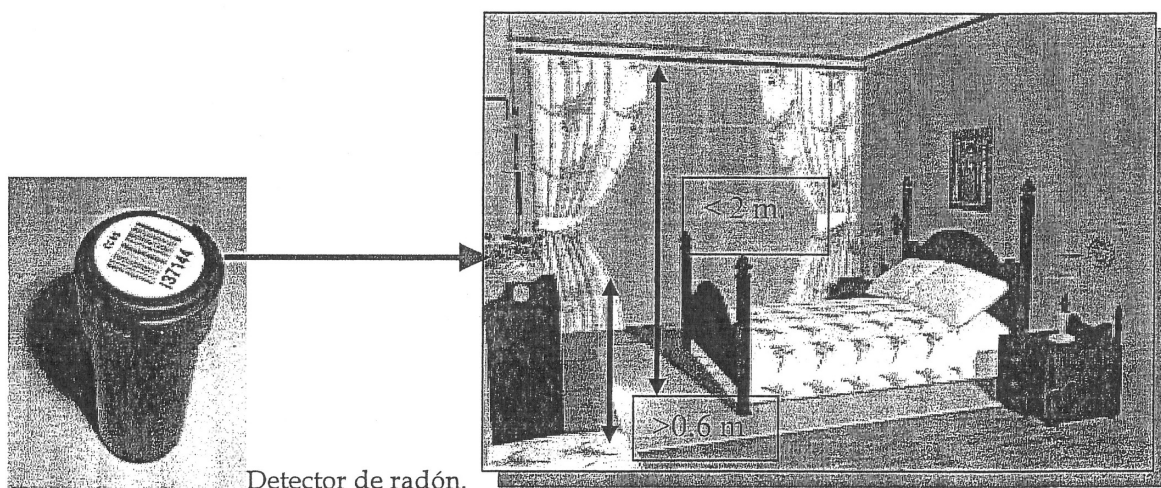
- 1.- Cortar la bolsa por un extremo y sacar el detector.
- 2.- Guardar dicha bolsa en un cajón, porque para la retirada del detector será necesario utilizar esa misma bolsa o en su defecto un papel de aluminio doble.
- 3.- Colocar el detector en su dormitorio siguiendo las instrucciones del dibujo adjunto, sobre un mesilla de noche, una estantería etc, no a más altura de 1,8 o 2 metros ni por debajo de los 60 cm del suelo, ni cerca de paredes (separado unos 15 cm al menos) y separado más de otros 15 cm de otro detector que pueda colocarse. Nunca en baños ni en cocinas.
- 4.- No dejar en las repisas de las ventanas o dentro de armarios ni de cajones.
- 5.- Colocar lo alejado de fuentes de calor y de frío y de aparatos eléctricos o electrónicos en especial de sistemas de aire acondicionado.
- 6.- Mantener fuera del alcance de los niños o curiosos.
- 7.- Por favor, es muy importante **no tirar** el detector bajo ningún concepto.
- 8.- Se puede levantar para limpiar, sin manipular.
- 9.- Finalizado el período de colocación (seis meses) nos pondremos en contacto con usted para retirarlo lo antes posible o nos lo enviará en el sobre acolchado y franqueado que le facilitaremos.

Para cualquier duda puede contactar con nosotros en alguno de los siguientes teléfonos:

Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública

981.95.00.95 – 981.95.50.94 o en el móvil 600.94.24.34

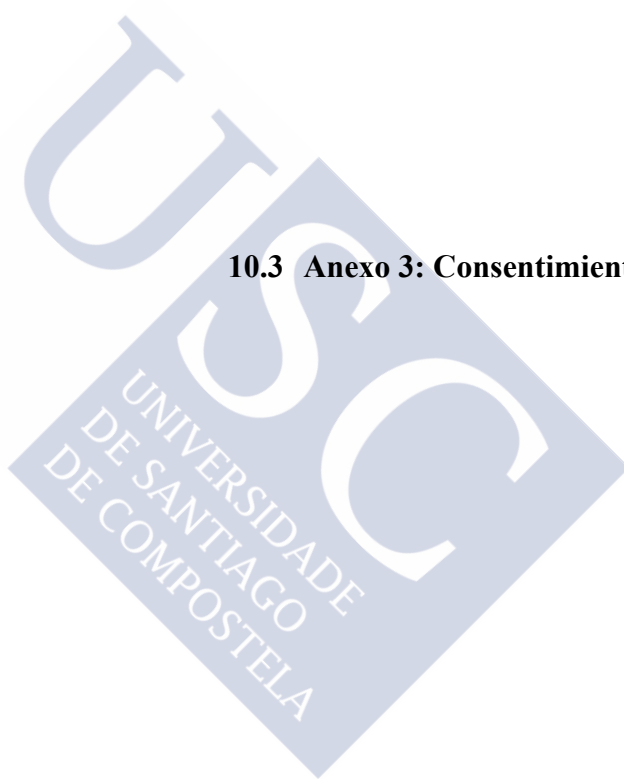
También en los siguientes correos electrónicos: laboratorioradon.galicia@usc.es y juanm.barros@usc.es



Detector de radón.



10.3 Anexo 3: Consentimiento informado





SOLICITUD DE COLABORACIÓN EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN SOBRE LOS FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DE PULMÓN EN NUNCA FUMADORES

Estimado Sr/Sra: estamos realizando un estudio multicéntrico sobre los factores de riesgo del cáncer de pulmón en nunca fumadores. En dicho estudio participan 7 hospitales gallegos y de Asturias. Este es un importante problema de salud, por lo que le queremos pedir su colaboración voluntaria. A continuación le explicamos algunas cuestiones sobre el estudio:

Se desconoce cómo influyen diversos estilos de vida y exposiciones ambientales en el riesgo de cáncer de pulmón en los nunca fumadores. Esto se debe a que el tabaco es el principal condicionante de esta enfermedad y hay pocos estudios que hayan analizado cómo influyen el tabaquismo pasivo, dieta, radón residencial, ocupación y diversos genes en la aparición de esta enfermedad en los nunca fumadores. Por esta razón, el presente estudio en el que se solicita que colabore incluye sujetos con cáncer de pulmón (nunca fumadores) y sujetos sin cáncer de pulmón para comparar estas exposiciones y ver cuáles de ellas son más frecuentes en uno u otro grupo de sujetos para así determinar qué factores afectan a su aparición.

Objetivo del estudio: a través de un diseño denominado de casos y controles pretendemos:

1. Conocer la influencia del tabaquismo pasivo en el domicilio en la aparición de cáncer de pulmón en nunca fumadores.
2. Conocer el efecto de la ocupación en el desarrollo de cáncer de pulmón en nunca fumadores.
3. Conocer el efecto de diversas exposiciones en el tiempo libre (bricolaje, pintura) en el desarrollo de cáncer de pulmón en nunca fumadores.
4. Analizar la relación entre la exposición a radón residencial y el riesgo de cáncer de pulmón en nunca fumadores.
5. Conocer la influencia de diversos elementos de la dieta en la aparición de cáncer de pulmón en nunca fumadores, especialmente el efecto del consumo de frutas, verduras, carnes y pescados. Conocer también el efecto del consumo de diferentes tipos de alcohol (vino, cerveza y bebidas destiladas) en esta enfermedad.
6. Analizar el efecto que tienen diversos polimorfismos genéticos (GSTM1, GSTT1, XRCC1, OGG1, ERCC1, ERCC2 y EFGR) en el riesgo de cáncer de pulmón en nunca fumadores.

¿EN QUÉ CONSISTE SU COLABORACIÓN EN EL ESTUDIO?

Su participación consistirá en responder a un breve cuestionario, donar una muestra biológica de 3 ml de sangre y en colocar un detector de radón en su dormitorio durante un periodo aproximado de tres meses. En la muestra de sangre se determinarán ciertos polimorfismos genéticos que podrían implicar un mayor o menor riesgo de cáncer de pulmón.

Confidencialidad: en todos los casos, las muestras y los cuestionarios obtenidos serán utilizados exclusivamente para los fines mencionados en el estudio. La información estará al amparo de la Ley 15/1999 de protección de datos de carácter personal, en especial sujeta a los derechos de acceso, rectificación, oposición y cancelación. El equipo de investigación mantendrá la confidencialidad de la información médica y genética obtenida. A cada muestra se le asociará un código con el que será posible identificar su muestra. Por otra parte, usted podrá tener acceso a la información genética que se determine durante el estudio. Para cualquier duda se puede comunicar con el responsable del estudio, Profesor Alberto Ruano Raviña, en el teléfono 881 81 22 67, en la Facultad de Medicina y Odontología (Área de Medicina Preventiva y Salud Pública) de la Universidad de Santiago. Una vez finalizado el presente estudio las muestras serán conservadas para ulteriores investigaciones con objetivos aún por definir. En estas investigaciones no será posible conocer la identidad del participante, conservándose la confidencialidad y creando el anonimato.

Participación voluntaria: su participación en el estudio es totalmente voluntaria, por lo que puede rechazar tomar parte. Si lo desea, también puede abandonar el estudio en cualquier momento sin la necesidad de alegar motivos.

Formulario de aceptación del estudio sobre FACTORES DE RISCO DEL CÁNCER DE PULMÓN EN NUNCA FUMADORES. UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES EN EL NOROESTE DE ESPAÑA.	
Yo, D(a). _____ declaro bajo mi responsabilidad que,	
- recibí suficiente información sobre el estudio. - pude hacer preguntas sobre el mismo. - fui informado por _____	
- entiendo que mi participación es voluntaria. - entiendo que puedo retirarme del estudio: <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div></div> <div> 1. cuando quiera. 2. sin tener que dar explicaciones. 3. sin que esto repercuta en mis cuidados médicos. </div> </div>	
Hospital....., ade.....de.....	
Firma del participante:	Firma del monitor:



10.4 Anexo 4: Actividades de tiempo libre relacionadas con exposición a carcinógenos y riesgo de cáncer de pulmón en nunca fumadores: Un estudio de casos y controles.





Contents lists available at ScienceDirect

Environmental Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/envres

Leisure time activities related to carcinogen exposure and lung cancer risk in never smokers. A case-control study



Alberto Ruano-Ravina^{a,b,*}, José Antonio García-Lavandeira^{a,c}, María Torres-Durán^{a,d}, Luciana Prini-Guadalupe^a, Isaura Parente-Lamelas^e, Virginia Leiro-Fernández^d, Carmen Montero-Martínez^f, Francisco Javier González-Barcala^g, Antonio Golpe-Gómez^g, Cristina Martínez^h, Olalla Castro-Añónⁱ, María José Mejuto-Martí^j, Juan Miguel Barros-Dios^{a,b,k}

^a Department of Preventive Medicine and Public Health, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain

^b CIBER de Epidemiología y Salud Pública CIBERESP, Barcelona, Spain

^c Department of Preventive Medicine, A Coruña University Hospital Complex, Coruña, Spain

^d Service of Neumology, University Hospital Complex of Vigo, Vigo, Spain

^e Service of Neumology, Ourense Hospital Complex, Ourense, Spain

^f Service of Neumology, University Hospital Complex of A Coruña, Coruña, Spain

^g Service of Neumology, Santiago de Compostela University Clinic Hospital, Santiago de Compostela, Spain

^h National Institute of Silicosis, University Hospital of Asturias, Oviedo, Asturias, Spain

ⁱ Service of Neumology, Hospital Lucus Augusti, Lugo, Spain

^j Service of Neumology, Hospital Arquitecto Marcide, Ferrol, Spain

^k Service of Preventive Medicine, University Hospital Complex of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 14 November 2013

Received in revised form

12 February 2014

Accepted 20 March 2014

Available online 16 April 2014

Keywords:

Case-control studies

Lung neoplasms

Never smokers

Carcinogenic substances

Leisure time activities

ABSTRACT

We aim to assess the relationship between leisure time activities related to exposure to carcinogenic substances and lung cancer risk in a hospital-based case-control study performed in never smokers. We included never smoking cases with anatomopathologically confirmed lung cancer and never smoking controls undergoing trivial surgery, at 8 Spanish hospitals. The study was conducted between January 2011 and June 2013. Participants were older than 30 and had no previous neoplasms. All were personally interviewed focusing on lifestyle, environmental tobacco smoke exposure, occupational history and leisure time activities (including duration of such activities). Results were analyzed through logistic regression and adjusted also by residential radon and education level. We included 513 never smokers, 191 cases and 322 controls. The OR for those performing the studied leisure time activities was 1.43 (95% CI 0.78–2.61). When we restricted the analysis to those performing do-it-yourself activities for more than 10 years the OR was 2.21 (95%CI 0.93–5.27). Environmental tobacco smoke exposure did not modify this association. The effect for the different lung cancer histological types was very close to significance for adenocarcinoma but only when these activities were performed for more than 10 years. We encourage health professionals to recommend protective measures for those individuals while performing these hobbies to reduce the risk of lung cancer.

© 2014 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Lung cancer is an important public health problem in developed countries and also in developing world (Jemal et al., 2011). It is the cancer with the highest mortality rates in males and the

second cancer in incidence for females (Malvezzi et al., 2013; Ferlay et al., 2010). Tobacco consumption is its main risk factor (Lopez et al., 2006), followed by residential radon exposure (Ruano-Ravina et al., 2012; World Health Organization, 2009), whereas other important risk factors are occupation (Alberg et al., 2007) and diet (Dasil-Díaz et al., 2007; American Institute for Cancer Research and World Cancer Research Fund, 2007).

Occupation is also a risk factor for lung cancer. It has been estimated that more than 20% of all EU workers are exposed to carcinogens at work (Kauppinen et al., 2000). Some occupations

* Corresponding author at: Department of Preventive Medicine and Public Health, School of Medicine, C/San Francisco s/n, University of Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela, Spain. Fax: +34 881 872282.

E-mail address: alberto.ruano@usc.es (A. Ruano-Ravina).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2014.03.027>

0013-9351/© 2014 Elsevier Inc. All rights reserved.

employing a high number of workers that have been associated with lung cancer are carpenters and construction workers, painters (Guha et al., 2010) and those working in heavy industries (coke oven workers, steel founding, rubber workers or shipbuilding among others (Villeneuve et al., 2012)). Occupations such as carpenters or painters entail the exposure to many carcinogenic substances i.e. glues, lacquers, stains, organic solvents, wood dust or some types of paints. Some leisure time activities, such as model building, painting and artwork, furniture refinishing or wood working, among others, share with some occupations the exposure to these carcinogens. Lungs are the target organs for the aforementioned substances. These leisure time activities are usually performed for years and users are not conscious about the potential risks of these exposures.

The carcinogens employed in these leisure time activities may enter the body by ingestion, can be absorbed through skin or by inhalation. Inhalation is the main entry of these substances when practicing these hobbies. Noxious exposures via inhalation may come from aerosol mist to fix drawings or from varnishes; from paint, chemical or wood dust, powders, dry pigments, from gases emitted by liquid painting mediums or from solvents. The respiratory tract and lungs are directly exposed to carcinogens. Bearing this fact in mind, a feasible biological assumption could be stated since the carcinogenic effect found for the lung would be much higher than the corresponding one for other internal organs. Furthermore, some of the inhaled substances, although not being carcinogenic, may act as pulmonary irritants, facilitating the carcinogenic effect of well-known carcinogens (Pérez-Ríos et al., 2010).

Subjects participating in model building, painting/artwork or furniture refinishing activities are exposed to multiple noxious agents and deal with different toxic materials and exposures simultaneously. Wood working or carpentry, through wood dust composition, may also encompass exposure to multiple chemicals agents, some of them with known carcinogenic effects (e.g. formaldehyde) which are used to treat wood and in the manufacturing of wood products (Barcenas et al., 2005). The complexity of these combined exposures limits the individual assessment of each of these substances.

Previous studies have observed that the practice of leisure time activities, where individuals are exposed to potential carcinogens, increases the risk of lung cancer (Ruano-Ravina et al., 2002; Prini-Guadalupe et al., 2012). None of the available studies have analyzed this possible relationship among never smokers, and information regarding the length of exposure was not available. We should highlight that studying exclusively never smokers minimize the possibility of confusion bias due to tobacco consumption.

The objective of this work is to assess the relationship between leisure time activities where individuals can be exposed to carcinogenic substances and the risk of lung cancer in a case-control study performed exclusively in never smokers.

2. Material and methods

2.1. Design, subjects and setting

A multicenter, hospital-based, case-control study was designed for this research, involving eight hospitals in Galicia and Asturias (North-West of Spain). The participating hospitals were: Arquitecto Marcide Hospital, A Coruña University Hospital, Santiago de Compostela University Hospital, Pontevedra Hospital Complex, Vigo University Hospital, Ourense University Hospital Complex, University Hospital Lucus Augusti and Central University Hospital of Asturias. The recruitment area covers a population close to 4 million inhabitants and it is characterized for presenting high residential radon concentrations (Barros-Dios et al., 2012).

2.2. Inclusion and exclusion criteria

Never smoking incident lung cancer cases were included through a consecutive sampling as they were diagnosed in the participating hospitals. The recruitment

period was between January 2011 and June 2013. All cases had a confirmed histological diagnosis of lung cancer.

Controls were never smoking individuals who were scheduled for non-complex surgery. The most frequent surgeries were: inguinal hernia, orthopedic surgery in hand or feet, cataracts or other types of minor surgery. This information was obtained from programmed surgery registries at each hospital. Cases and controls were older than 30 and without a previous cancer history. No age limit was established for cases and controls. A frequency based sampling on age and gender was used for selecting controls in order to make them comparable with cases regarding these variables.

A never smoker was defined as an individual who had smoked less than a cigarette/day for less than six months or having smoked less than 100 cigarettes in a lifetime.

2.3. Information retrieval

A questionnaire-based interview was carried out by trained interviewers. The questionnaire put special emphases on lifestyle, environmental tobacco smoke exposure (ETS), occupational history and leisure time activities. A radon device was given to participants to measure their residential radon levels and they also provided 3 milliliters of total blood.

Data on lifetime leisure activities involving exposure to carcinogens, or utilizing certain types of substances were also gathered. The activities considered were model building, painting/artwork, furniture refinishing and woodworking or home carpentry. To identify a subject as exposed, he or she had to declare the performance of at least one of the activities or exposures mentioned before for more than one year. We also collected information on the years of performance of such activities. In order to adjust the results for environmental tobacco smoke exposure we considered an individual as exposed if he or she had lived with a smoker for the 20 years (or more) previous to the interview in the same dwelling. We also considered residential radon exposure as an adjustment variable (in two categories, using 200 Bq/m³ as the cutpoint) since the study area has high residential radon levels.

2.4. Statistical analysis

We performed firstly a descriptive analysis to show the distribution of the main variables broken down by case-control status. We analyzed the effect of leisure time activities on the risk of lung cancer through a multivariate logistic regression. The dependent variable was having or not lung cancer and the independent variable to have performed or not the aforementioned leisure time activities. The analysis was adjusted for age, gender, exposure to environmental tobacco smoke, residential radon and education level. A further analysis with the same variables was performed but only including as exposed those individuals who had practiced these leisure time activities for 10 years or more. We also tested if ETS exposure modified the risk of lung cancer for those performing the analyzed activities. Finally, we assessed if there were differences for lung cancer histological types with these exposures. All these analyses were adjusted by ETS (when necessary), age, gender, residential radon and education level. The results are expressed as ORs with 95% confidence intervals. The statistical analysis was performed with IBM SPSS v 21.0.

3. Results

Rejections to participate among cases and controls were extremely low (< 5%). A total of 513 never smokers were finally included, 191 cases and 322 controls. Table 1 shows the sample description. There were no appreciable differences on gender and age between cases and controls and also in the proportion of participants who had worked in a risk occupation for lung cancer. 62 individuals performed the studied leisure risk activities (14.1% of cases vs. 10.9% of controls), 28 of them for more than 10 years (8.4% in cases vs. 4.3% in controls). The predominant histological type was adenocarcinoma, comprising 147 cases (77.4%), followed by squamous cell carcinoma, with 19 cases (9.9%).

The crude OR for lung cancer risk among individuals who practiced leisure risk activities was 1.35 (95%CI 0.79–2.30). When the results were adjusted by age, gender, environmental tobacco smoke exposure, residential radon and education, the OR was 1.43 (95%CI 0.78–2.61). When we did the same analysis including only individuals with more than 10 years performing the studied leisure time activities we observed a crude risk of 2.01 (95%CI 0.93–4.33) while the adjusted OR was 2.21 (95%CI 0.93–5.27).

Table 1
Sample description broken-down by case-control status.

	Cases (n, %)	Controls (n, %)
Gender		
Females	152 (79, 6)	252 (78, 3)
Males	39 (20, 4)	70 (21, 7)
Age		
30–50	12 (6, 3)	6 (1, 8)
51–70	87 (45, 5)	158 (49, 1)
>70	92 (48, 2)	158 (49, 1)
Education level		
No formal studies	49 (25, 7)	51 (15, 8)
Primary education not completed	59 (30, 9)	110 (34, 2)
Primary education completed	54 (28, 3)	129 (40, 1)
Secondary education completed	13 (6, 8)	19 (5, 9)
University degree	12 (6, 3)	13 (4, 0)
Not available	4 (2, 1)	0.0
Have worked in risk occupations for lung cancer^a		
Yes	24 (12, 8)	41 (12, 7)
No	163 (87, 2)	281 (87, 3)
Exposure to environmental tobacco smoke		
Yes	81 (42, 4)	146 (45, 4)
No	110 (57, 6)	175 (54, 3)
Not available	0.0	1 (0, 3)
Residential radon exposure^b		
< 200 Bq/m ³	91 (51, 7)	187 (69, 8)
≥ 200 Bq/m ³	85 (48, 3)	81 (30, 2)
Carcinogenic exposure at leisure time		
Yes	27 (14, 1)	35 (10, 9)
No	164 (85, 9)	287 (89, 1)
Carcinogenic exposure at leisure time ≥ 10 years		
Yes	15 (8, 4)	13 (4, 3)
No	164 (91, 6)	287 (95, 7)
Histological type		
Squamous cell carcinoma	19 (9, 9)	
Adenocarcinoma	147 (77, 1)	
Small cell carcinoma	12 (6, 3)	
Other histological types	12 (6, 3)	
Not classified	1 (0, 5)	

^a Using the classification proposed by Ahrens and Merletti (Ahrens W, Merletti F. A standard tool for the analysis of occupational lung cancer in epidemiologic studies. *Int J Occup Environ Health*. 1998. 4(4): 236–40).

^b 69 Participants did not have radon measurements available.

Table 2
Lung cancer risk related to leisure time activities broken down by exposure to environmental tobacco smoke^a.

	Cases (n, %)	Controls (n, %)	OR (95%CI)
Not exposed to ETS Model A			
No leisure time activities	96 (87, 3)	154 (88, 0)	1 (–)
Practiced leisure time activities	14 (12, 7)	21 (12, 0)	1.17 (0.53–2.57)
Not Exposed to ETS Model B			
No leisure time activities	96 (91, 4)	154 (96, 3)	1 (–)
Practiced leisure time activities	9 (8, 6)	6 (3, 8)	2.66 (0.81–8.70)
Exposed to ETS Model A			
No leisure time activities	68 (84, 0)	132 (90, 4)	1 (–)
Practiced leisure time activities	13 (16, 0)	14 (9, 6)	1.89 (0.72–4.98)
Exposed to ETS Model B			
No leisure time activities	68 (91, 9)	132 (95, 0)	1 (–)
Practiced leisure time activities	6 (8, 1)	7 (5, 0)	1.69 (0.43–6.58)

Model A=Adjusted by age, gender, residential radon exposure and education level.
Model B=Adjusted by age, gender, residential radon exposure and education level. Restricted to exposure ≥ 10 years.

^a Defined as having lived with a smoker during the last 20 years.

Table 2 shows the results for leisure time risk activities broken down by ETS exposure. It can be observed that it seems that ETS exposure does not modify the risk of lung cancer due to leisure time carcinogenic exposures. The OR for those not exposed to ETS but performed leisure time activities for more than 10 years was 2.66 (95%CI 0.81–8.70) while the OR for those exposed to ETS under the same conditions was 1.69 (95%CI 0.43–6.58). The number of individuals exposed for more than 10 years was very low for each category.

When analyzing the risk by histological types we can observe that the risk is very close to statistical significance for adenocarcinoma when we restrict the analysis to those exposed for more than 10 years (OR 2.36;95%CI 0.95–5.84). The other histological types do not show any effect though they comprise only 43 cases and only 2 of them practiced leisure time activities for more than 10 years. These results are shown in Table 3.

4. Discussion

The hypothesis that certain leisure time activities might pose a risk for lung cancer is supported by the results of this study. Never smokers performing activities or hobbies that imply the exposure to proved or suspected carcinogenic substances such as model building, painting/artwork, furniture refinishing or wood working/home carpentry for more than 10 years have a 2-fold risk of lung cancer compared with those not practicing such activities. To our knowledge, this is the first study analyzing the effect of these activities exclusively in never smokers.

The association between these leisure time activities and lung cancer could be explained by the continued exposure to potential or proved carcinogens such as wood dust, paints, lacquers, stains, organic solvents and glues that are used for those hobbies. Only two studies performed by our group analyzing the relationship between these activities and lung cancer have been published. The first of these studies obtained an odds ratio of 5.8 (95%CI 1.03–33.19) (Ruano-Ravina et al., 2002) and included 132 cases and 187 controls. The second study, published in 2012 (Prini-Guadalupe et al., 2012) showed an odds ratio of 2.82 (95%CI 1.1–7.3) and recruited 442 cases and 548 controls.

Other studies have found similar results for other tumors. Sharpe et al. (2001) performed a population based case-control study on 400 incident prostate cancer cases and 476 controls in Montreal. In this study, a higher risk of prostate cancer was associated with certain leisure time activities, including home or furniture maintenance, painting, stripping or varnishing furniture, gardening, car or motorcycle maintenance and sports or other outdoor activities. An association between furniture maintenance (OR 1.3; 95%CI 1.0–1.8), painting, stripping or varnishing furniture (OR 2.4; 95%CI 0.8–7.1), and prostate cancer was found, although this was not the case for carpentry (OR 0.7; 95%CI 0.3–1.6). Another population based case-control study carried out in several United States cities by Colt et al. (2007) studied the association between participation in hobbies that involve solvent exposure and non-Hodgkin lymphoma (NHL). It included 551 cases and 462 controls. The examined activities were divided in four categories, namely model building, painting/artwork, furniture refinishing and woodworking/home carpentry. A non significant association between these non occupational exposures and NHL risk was found. The proportion of participants engaged in the studied hobbies was close to 70% (68% for cases, 69% for controls), exceeding by far the percentage of people involved in high-risk hobbies reported in the present and in previous studies (Ruano-Ravina et al., 2002; Prini-Guadalupe et al., 2012).

Environmental tobacco smoke does not appear to modify the risk observed for leisure time activities, though the number of

Table 3
Lung cancer risk broken down by histological types.

Adenocarcinoma (n=147, 77.4%)	Cases (n, %)	Controls (n, %)	OR (95%CI)
Model A			
No leisure time activities	126 (85, 7)	287 (89, 1)	1 (–)
Leisure time activities	21 (14, 3)	35 (10, 9)	1.38 (0.72–2.64)
Model B			
No leisure time activities	126 (90, 6)	287 (95, 7)	1 (–)
Leisure time activities	13 (9, 4)	13 (4, 3)	2.36 (0.95–5.84)
Other histological types (n=43, 22.6%)	Cases (n, %)	Controls (n, %)	OR (95%CI)
Model A			
No leisure time activities	37 (86, 0)	287 (89, 1)	1 (–)
Leisure time activities	6 (14, 0)	35 (10, 9)	1.56 (0.56–4.35)
Model B			
No leisure time activities	37 (94, 9)	287 (95, 7)	1 (–)
Leisure time activities	2 (5, 1)	13 (4, 3)	1.31 (0.24–7.00)

Model A=Adjusted by age, gender, environmental tobacco smoke, residential radon exposure and education level.

Model B=Adjusted by age, gender, environmental tobacco smoke, residential radon exposure and education level but restricted to exposure ≥ 10 years.

individuals is very low for each category of ETS exposure when we restrict the analysis to individuals performing these activities for more than 10 years. There are no studies analyzing this association. ETS is a recognized lung carcinogen (Office on Smoking and Health (US), 2006) but the risk for lung cancer is around 1.2–1.3, and therefore a large sample size is needed to find associations. We used a latency period of 20 years of exposure to environmental tobacco smoke to consider an individual as exposed since this time is similar to the 20 years used often for active smoking. Nevertheless, there is not a common definition of a latency period for lung cancer due to ETS exposure or a consensus for ETS exposure measurement (Pérez-Ríos et al., 2013).

According to published epidemiological evidence, the relation between organic solvents, paint or wood dust exposure and risk of lung cancer has been established (Lyngé et al., 1997; Wu et al., 1995). Thus, the present findings are consistent with the existing evidence of an increased lung cancer risk for professions such as painter, carpenter, and wood or rubber industry worker, occupations that have an exposure profile similar to the studied activities. Among the observed hobbyists, the risk associated to leisure exposure seems to surpass the one found for these occupations (Guha et al., 2010; Straif et al., 1998).

We can establish some analogies between non occupational and working environment exposures. Compared with occupational settings, exposure to carcinogens in leisure time could be viewed as very low. Nevertheless, subjects declaring these exposures during leisure time are often unaware or are not properly informed about the toxic nature of many products and do not usually take precautionary measures. These individuals often work for many hours using materials in closed or poorly ventilated settings, at home, and at a short distance from the source of exposure. The length of exposure is usually many years. The existence of an induction period for the development of lung cancer related with the performing of these activities is reinforced after observing that a significant effect is obtained only when exposure is restricted to those exposed for more than 10 years. This induction period is also evident when analyzing the effect for different histological types.

Artists and craftsmen are exposed to many of the same hazardous materials that cause injuries to industrial workers (Zuskin et al., 2007). Materials and procedures, jointly with unregulated settings where the labor is frequently performed are common to high-risk leisure time activities. Occupational exposure as a painter has been classified by the International Agency for Research on Cancer (IARC) as “carcinogenic to humans” (Group 1) (Occupational exposures in

paint manufacture and painting,” 1989; Straif et al., 2007). Painters are in contact with a variety of known and suspected lung carcinogens through inhalation or dermal absorbance (Siemiatycki et al., 2004), such as talc containing asbestos fibers, chlorinated solvents, chromium VI and cadmium compounds (Straif et al., 2009). Although the specific causative agents have not yet been identified, an excess of risk of lung cancer of 35% has been associated to this occupation (Guha et al., 2010).

Wood dust was designated by IARC (1995) as a known human carcinogen (group 1) based on an increased risk of sinonasal cancer. It appears when performing wood working or home carpentry. Since the tracheobronchial mucosa is similar to the mucosa lining of the sinuses, the postulated association between wood dust exposure and lung cancer might be therefore reasonable (Barcenas et al., 2005). Carpenters and other wood related professions present a higher risk of lung cancer. The use of a variety of potential carcinogens to preserve, manufacture, and finish wood products might also pose implications in the adverse effect of wood dust exposure (Wu et al., 1995). Studies in cell lines have shown that wood dust induces carcinogenic mechanisms such as inflammation, production of reactive oxygen species and DNA damage in human lung epithelial cell line (Bornholdt et al., 2007). Additionally to wood dust, wood related leisure activities potentially involve exposure to glues, formaldehyde, epoxy, methylene chloride, toluene, methyl alcohol and other noxious substances (Zuskin et al., 2007). The available studies that have analyzed if lung cancer risk varies for different histological types have not discussed why carcinogens could have a specific effect for a determined histological type (Barcenas et al., 2005; Bhatti et al., 2011; Wu et al., 1995).

This study has some advantages. Active smoking is not acting as a confounding factor since we have included never smokers. All cases were incident, obtained through a consecutive sampling and participation rates were very high. It has a good external validity since it includes eight hospitals, and the secondary base (hospital controls) represents adequately the general population. We have also adjusted the results by many variables such as age, gender, environmental tobacco smoke, residential radon and education level. Very few studies have adjusted their lung cancer risk for residential radon exposure. A last and important advantage is that we have asked for the years performing these activities, which enable to assess the presence of an induction period.

A limitation of this study is the low sample size joined with the low frequency of performing these activities in our population. The

low sample size also means that we have a very low number of individuals for other histological types different than adenocarcinoma when stratifying the sample as exposed or not to ETS. Another limitation is that we do not have completely detailed information on the substances used when practicing the analyzed hobbies. We are of the opinion that this is a minor limitation since these activities share common risk substances when performed. The possibility of confounding due to occupation is low because most of the included participants are women who have not worked in lung cancer risk occupations and the risk is not modified when we included this variable (data not shown). Finally, we do not have information regarding other leisure time activities practiced by the participants which did not entail carcinogenic exposures in order to assess if these individuals had also a higher risk of lung cancer. We did not collect this information because our main objective was to test if our previous results (Ruano-Ravina et al., 2002; Prini-Guadalupe et al., 2012) persisted in a study performed only in never smokers.

We have observed an association between leisure time activities entailing the exposure to carcinogenic substances and the risk of lung cancer in never smokers. It seems reasonable that health professionals should recommend protective measures for individuals performing these hobbies, particularly opening windows and wearing masks. They should maintain closed the sources of exposure when they are not using them. Finally, more studies specifically focused in analyzing in detail this relationship should be performed.

Funding source

This research has been funded by a competitive research grant of the Xunta de Galicia: 10CSA208057PR "Risk factors of lung cancer in never smokers: a multicenter case-control study in the Northwest of Spain." The funding source did not have any role on the design or interpretation of the results.

Ethics

All participants were required to sign a written consent for participating in the study. The research protocol was approved by the Galician Clinical Research Ethics Committee (2010/295).

References

Alberg, A.J., Ford, J.G., Samet, J.M., 2007. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 132, 295–555.

American Institute for Cancer Research, World Cancer Research Fund, 2007. Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: A Global Perspective: A Project of World Cancer Research Fund International. American Institute for Cancer Research, Washington, D.C.

Barcenas, C.H., Delclos, G.L., El-Zein, R., Tortolero-Luna, G., Whitehead, L.W., Spitz, M.R., 2005. Wood dust exposure and the association with lung cancer risk. *Am. J. Ind. Med.* 47, 349–357.

Barros-Dios, J.M., Ruano-Ravina, A., Pérez-Ríos, M., Castro-Bernárdez, M., Abal-Arca, J., Tojo-Castro, M., 2012. Residential radon exposure, histologic types, and lung cancer risk. A case-control study in Galicia, Spain. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 21, 951–958.

Bhatti, P., Newcomer, L., Onstad, L., Teschke, K., Camp, J., Morgan, M., Vaughan, T.L., 2011. Wood dust exposure and risk of lung cancer. *Occup. Environ. Med.* 68, 599–604.

Bornholdt, J., Saber, A.T., Sharma, A.K., Savolainen, K., Vogel, U., Wallin, H., 2007. Inflammatory response and genotoxicity of seven wood dusts in the human epithelial cell line A549. *Mutat. Res.* 632, 78–88.

Colt, J.S., Hartge, P., Davis, S., Cerhan, J.R., Cozen, W., Severson, R.K., 2007. Hobbies with solvent exposure and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Causes Control* 18, 385–390.

Dosil-Díaz, O., Ruano-Ravina, A., Gestal-Otero, J.J., Barros-Dios, J.M., 2007. Meat and fish consumption and risk of lung cancer: a case-control study in Galicia, Spain. *Cancer Lett.* 252, 115–122.

Ferlay, J., Shin, H.-R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., Parkin, D.M., 2010. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int. J. Cancer* 127, 2893–2917.

Guha, N., Merletti, F., Steenland, N.K., Altieri, A., Coglian, V., Straif, K., 2010. Lung cancer risk in painters: a meta-analysis. *Environ. Health Perspect.* 118, 303–312.

IARC, 1995. Wood dust and formaldehyde. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks. Hum. 62, 1–405.

Jemal, A., Bray, F., Center, M.M., Ferlay, J., Ward, E., Forman, D., 2011. Global cancer statistics. *CA. Cancer J. Clin.* 61, 69–90.

Kauppinen, T., Toikkanen, J., Pedersen, D., Young, R., Ahrens, W., Boffetta, P., Hansen, J., Kromhout, H., Maqueda Blasco, J., Mirabelli, D., de la Orden-Rivera, V., Pannett, B., Plato, N., Savelle, A., Vincent, R., Kogevinas, M., 2000. Occupational exposure to carcinogens in the European Union. *Occup. Environ. Med.* 57, 10–18.

Lopez, A.D., Mathers, C.D., Ezzati, M., Jamison, D.T., Murray, C.J. (Eds.), 2006. Global Burden of Disease and Risk Factors. World Bank, Washington (DC).

Lynge, E., Anttila, A., Hemminki, K., 1997. Organic solvents and cancer. *Cancer Causes Control* 8, 406–419.

Malvezzi, M., Bertuccio, P., Levi, F., La Vecchia, C., Negri, E., 2013. European cancer mortality predictions for the year 2013. *Ann. Oncol.* 24, 792–800.

Occupational exposures in paint manufacture and painting, 1989. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum. 47. World Health Organ. Int. Agency Res. Cancer, pp. 329–442.

Office on Smoking and Health (US), 2006. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General, Publications and Reports of the Surgeon General. Centers for Disease Control and Prevention (US), Atlanta (GA).

Pérez-Ríos, M., Ruano-Ravina, A., Etminan, M., Takkouche, B., 2010. A meta-analysis on wood dust exposure and risk of asthma. *Allergy* 65, 467–473.

Pérez-Ríos, M., Schiaffino, A., López, M.J., Nebot, M., Galán, I., Fu, M., Martínez-Sánchez, J.M., Moncada, A., Montes, A., Ariza, C., Fernández, E., 2013. Questionnaire-based second-hand smoke assessment in adults. *Eur. J. Public Health* 23, 763–767.

Prini-Guadalupe, L., Pérez-Ríos, M., Ruano-Ravina, A., Arca, J.A., Barros-Dios, J.M., 2012. Leisure time activities and lung cancer. *Epidemiology* 23, 352–353.

Ruano-Ravina, A., Figueiras, A., Barros-Dios, J.M., 2002. Noxious exposures in leisure time and risk of lung cancer: a neglected exposure? *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 13, 235–236.

Ruano-Ravina, A., Prini-Guadalupe, L., Barros-Dios, J.M., Abal-Arca, J., Leiro-Fernández, V., González-Silva, A.L., Golpe-Gómez, A., González-Barcala, F.J., Pena, C., Montero-Martínez, C., Martínez-González, C., Mejuto-Martí, M.J., Veres-Racamonde, A., 2012. Exposure to residential radon and lung cancer in never-smokers: the preliminary results of the LCRINS study. *Arch. Bronconeumol.* 48, 405–409.

Sharpe, C.R., Siemiatycki, J., Parent, M.E., 2001. Activities and exposures during leisure and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 10, 855–860.

Siemiatycki, J., Richardson, L., Straif, K., Latreille, B., Lakhani, R., Campbell, S., Rousseau, M.-C., Boffetta, P., 2004. Listing occupational carcinogens. *Environ. Health Perspect.* 112, 1447–1459.

Straif, K., Baan, R., Grosse, Y., Secretan, B., El Ghissassi, F., Bouvard, V., Altieri, A., Benbrahim-Tallaa, L., Coglian, V., 2007. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *Lancet Oncol.* 8, 1065–1066.

Straif, K., Benbrahim-Tallaa, L., Baan, R., Grosse, Y., Secretan, B., El Ghissassi, F., Bouvard, V., Guha, N., Freeman, C., Galichet, L., Coglian, V., 2009. A review of human carcinogens—Part C: Metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol.* 10, 453–454.

Straif, K., Weiland, S.K., Werner, B., Chambless, L., Mundt, K.A., Keil, U., 1998. Workplace risk factors for cancer in the German rubber industry: Part 2. Mortality from non-respiratory cancers. *Occup. Environ. Med.* 55, 325–332.

Villeneuve, P.J., Parent, M.-É., Harris, S.A., Johnson, K.C., 2012. Occupational exposure to asbestos and lung cancer in men: evidence from a population-based case-control study in eight Canadian provinces. *BMC Cancer* 12, 595.

World Health Organization, 2009. WHO Handbook on Indoor Radon: A Public Health Perspective. World Health Organization, Geneva, Switzerland.

Wu, X., Delclos, G.L., Annegers, J.F., Bondy, M.L., Honn, S.E., Henry, B., Hsu, T.C., Spitz, M.R., 1995. A case-control study of wood dust exposure, mutagen sensitivity, and lung cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 4, 583–588.

Zuskin, E., Schachter, E.N., Mustajbegović, J., Pucarín-Cvetković, J., Lipozencić, J., 2007. Occupational health hazards of artists. *Acta Dermatovenerol. Croat.* 15, 167–177.



10.5 Anexo 5: Déficit de Alfa1 antitripsina y riesgo de cáncer de pulmón. Un estudio de casos y controles en nunca fumadores



ORIGINAL ARTICLE

Alpha-1 Antitrypsin Deficiency and Lung Cancer Risk

A Case–Control Study in Never-Smokers

María Torres-Durán,* Alberto Ruano-Ravina, PhD,†‡ Isaura Parente-Lamelas,§ José Abal-Arca,§
Virginia Leiro-Fernández,* Carmen Montero-Martínez,|| Carolina Pena,¶ Olalla Castro-Añón,#
Antonio Golpe-Gómez,** Francisco J. González-Barcala,**†† Cristina Martínez,‡‡
Rosirys Guzmán-Taveras,‡‡ Mariano Provencio,§§ María José Mejuto-Martí,||
Alberto Fernández-Villar,* and Juan Miguel Barros-Dios†‡¶¶

AQ1

Background: Never-smokers comprise up to 25% of all lung cancer cases. They could have different molecular pathways for lung cancer induction compared with smokers. Alpha-1 antitrypsin (AAT) deficiency is a hereditary trait whose main characteristic is early onset of lung emphysema. Our aim is to know if AAT-deficient carriers have a higher risk of lung cancer in a study performed exclusively in never-smokers.

Methods: We designed a multicentre hospital-based case–control study, which included incident never-smoking lung cancer cases. Controls were never-smokers attending nonmajor surgery at the participating hospitals. Controls were frequency matched on age and gender with cases. We determined AAT variants (alleles S and Z) through polymerase chain reaction.

Results: Two hundred and twelve cases and 318 controls were included. PiSS individuals showed a lung cancer risk of 4.64 (95% confidence interval: 1.08–19.92) compared with those with

normal genotype (PiMM). When the analysis was restricted to women, the risk for PiSS increased to 7.58 (95% confidence interval: 1.40–40.87). This risk for homozygous SS was even higher for individuals exposed to environmental tobacco smoke (greater than 20 years). The presence of other alleles did not show any effect on lung cancer risk.

Conclusions: Never smoking SS homozygous individuals pose an increased risk of lung cancer. The risk is higher for individuals exposed to environmental tobacco smoke.

Key Words: Lung cancer, Alpha-1 antitrypsin deficiency, Never-smokers, Environmental tobacco smoke, Residential radon.

(*J Thorac Oncol.* 2015;XX: 00–00)

Lung cancer is a worldwide health problem. It is currently the leading cause of cancer death.¹ Although the main risk factor is tobacco consumption, up to 25% of all cases are diagnosed in never-smokers, with important geographic variations.² The most important risk factor in never-smokers is residential radon.^{3,4} Lung cancer in never-smokers has been proposed as a different disease than lung cancer occurring in ever-smokers due to different molecular pathways.^{5,6} Nevertheless, the available studies are still scarce.

Alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD) is a hereditary condition first described by Laurell and Eriksson.⁷ Alpha-1 antitrypsin (AAT) is a glycoprotein codified by SERPINE1 gen, placed in the long arm of chromosome 14. It is synthesized mainly in the liver and its main function is to inhibit neutrophil elastase and other serine proteases. It provides more than 90% of the total antiprotease capacity of the organism⁸ and, in the past years, it has been described that it has anti-inflammatory⁹ and immunomodulatory¹⁰ properties, among others.

AAT gene comprises two alleles that are transmitted through a codominant autosomic Mendelian pattern. Wild alleles are named M and are present in 85%–90% of individuals (MM). The most frequent deficient alleles are called S and Z and are present in 10% and 2% of Spanish population, respectively,¹¹ although there are very few published studies. The severity of the deficiency is related to the deficient allele. The S allele expresses around 40% of AAT and the Z allele expresses around 15%.

*Service of Pneumology, University Hospital Complex of Vigo, Vigo, Spain; †Department of Preventive Medicine and Public Health, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain; ‡CIBER de Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP, Madrid, Spain; §Service of Pneumology, Ourense Hospital Complex, Ourense, Spain; ||Service of Pneumology, University Hospital Complex of A Coruña, A Coruña, Spain; ¶Service of Oncology, Pontevedra Hospital Complex, Pontevedra, Spain; #Service of Pneumology, Hospital Lucus Augusta, Lugo, Spain; **Service of Pneumology, Santiago de Compostela University Clinic Hospital, Santiago de Compostela, Spain; ††CIBER de Enfermedades Respiratorias, CIBERES, Madrid, Spain; ‡‡National Institute of Silicosis, University Hospital of Asturias, Oviedo, Spain; §§Service of Oncology, Puerta de Hierro University Hospital, Madrid, Spain; |||Service of Pneumology, Arquitecto Marcide Hospital, Ferrol, Spain; and ¶¶Service of Preventive Medicine, University Hospital Complex of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain.

AQ2

This work has been funded by a competitive research grant of the Xunta de Galicia: 10CSA208057PR “Risk factors of lung cancer in never-smokers: a multicenter case–control study in the Northwest of Spain.”

This work is part of the research conducting to the PhD degree of María Torres Durán, MD.

AQ3

Disclosure: The authors declare no conflict of interest.

Address for correspondence: Alberto Ruano-Ravina, PhD, Department of Preventive Medicine and Public Health, School of Medicine, C/ San Francisco s/n, University of Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela, Spain. E-mail: alberto.ruano@usc.es

DOI: 10.1097/JTO.0000000000000609

Copyright © 2015 by the International Association for the Study of Lung Cancer
ISSN: 1556-0864/15/XXXX-00

The main AATD clinical symptom is the early development of lung emphysema, mainly in individuals exposed to tobacco smoke. It is also known its association with bronchiectasis, panniculitis, and ANCA+ vasculitis. Some investigations have been published in the past years associating AATD with fibromyalgia or asthma.¹²⁻¹⁴

The imbalance protease–antiprotease originated from the low AAT concentration in blood and tissues causes a lower protection against proteases, being the most important neutrophil elastase, and is the cause of the harm that finally produces lung emphysema secondary to AATD. These alterations could favor the hypothesis of lung carcinogenesis.

Some investigations have assessed the possible relation between AATD and the risk of lung cancer, with opposite results.¹⁵⁻¹⁸ All these studies have included a high percentage of smokers and exsmokers, and there is no study performed exclusively in never-smokers. A study performed in never-smokers would eliminate the possible distortion caused by tobacco consumption and therefore increase the validity of the study results. This advantage would be greater should the study retrieved information on residential radon and environmental tobacco smoke.

The aim of this study is to analyze if it exists an association between deficient AAT alleles, carried in homozygosis or heterozygosis and the risk of lung cancer in never-smokers. As a secondary objective, we aim to know if AATD could pose more risk in individuals exposed to environmental tobacco smoke for more than 20 years versus those exposed during a shorter period.

AQ4

PATIENTS AND METHODS

We designed a multicentre hospital-based case–control study. Seven Galician hospitals and one in Asturias took part. Cases were all never-smoking lung cancer cases diagnosed at the participating hospitals between January 2011 and December 2013. Controls were never-smoking individuals who undergone nononcologic surgery, mainly major ambulatory surgery. To be classified as a never-smoker, we used the definition of the World Health Organization: to have smoked less than 100 cigarettes in lifetime or having smoked less than 1 cig/day during 6 months. Controls were frequency-matched with cases on age and gender.

All participants were interviewed on their lifestyle, with special emphasis on environmental tobacco smoke exposure, previous occupations, leisure time activities, and diet and alcohol consumption. We measured residential radon in most participants' homes after giving them a radon detector. The device was placed in the main bedroom at least during 3 months. Environmental tobacco smoke exposure was defined as having lived with a smoker at least during the past 20 years. Exposed individuals were asked about the relationship with the smoker/s at the same dwelling, years of living, and number of daily cigarettes smoked by the cohabitant.

We searched for significant airflow obstruction in clinical records of all patients with AATD (homozygous SS or ZZ, and heterozygous MS, MZ, or SZ) and also searched for emphysema using lung computed tomography images. This

information allowed us to rule out COPD or emphysema in these AATD lung cancer patients.

Participants also donated 3 ml of total blood that was used to determine certain genetic polymorphisms, including deficient alleles for AAT S and Z, through analyzing the genotype. All samples were analyzed at the National Genotyping Center at the University of Santiago de Compostela. This facility has the most advanced techniques combined with rigorous quality control procedures.

Genotyping was performed using the MassARRAY iPLEX GOLD SNP genotyping system (Sequenom Inc., San Diego, CA), following the manufacturer's instructions. The principles of this method are detailed in Buetow et al.¹⁹

The study protocol was approved by the Galician Ethics Committee (2010/295) and all participants signed a written consent to participate in this research.

Statistical Analysis

We first performed a univariate and bivariate analysis, describing the characteristics of cases and controls regarding age, gender, exposure to environmental tobacco smoke, and residential radon. Afterward, we performed a logistic regression where the dependent variable was the case or control status and the main independent variable being a carrier of S or Z alleles in homozygosis or heterozygosis. We did the same analysis for women (but not for men due to the low number on included males) and finally we analyzed if the risk of lung cancer for the deficient AAT alleles was different depending on having being exposed or not to environmental tobacco smoke during the past 20 years. The results are expressed as ORs with 95% confidence intervals. The analysis has performed with SPSS version 20.

RESULTS

Two hundred and twelve cases and 318 controls were included. Table 1 shows the sample characteristics.

The median age of cases and controls was similar and also gender distribution, with 81.8% of cases were women versus 78.7% of controls. Residential radon exposure was available for 175 cases (82.5%) and 270 controls (84.9%). Of them, 48% of cases were exposed to radon concentrations higher than 200 Bq/m³ compared with 30.4% of controls. The predominant histological type was adenocarcinoma (77.7%) followed by squamous cell carcinoma (9.5%). We included 63 AAT-deficient cases. All these cases except one had a lung CT scan. We did not find any case of lung emphysema and only in three cases localized bronchiectasis were described. Lung function tests were available in 26 of 63 AATD cases. In those cases with spirometry, it was normal in 19, it was obstructive in three cases and it showed a nonobstructive pattern in four cases. These three patients were, respectively, MS, MZ, and SS. 22.6% of cases had a heterozygous allele S compared with 29.9% of controls. Seven cases (3.3%) and three controls (0.9%) were homozygous SS. Heterozygous Z carriers were observed in 11 cases (5.2%) and 16 controls (5%). There were no ZZ homozygous individuals. The distribution of the different combinations of alleles and their risk of lung cancer is shown in Table 2.

T1

T2

TABLE 1. Sample Description

Variable	Cases, <i>n</i> (%) <i>n</i> = 212	Controls, <i>n</i> (%) <i>n</i> = 318
Age		
Median	70	70
P25–P75	61–77	63.5–79
Range	34–87	43–90
Gender		
Female	172 (81.1)	250 (78.7)
Male	40 (18.9)	68 (21.3)
Education		
No formal studies	54 (26.1)	51 (16.0)
Primary school	124 (59.9)	236 (74.2)
High school	15 (7.2)	19 (6.0)
University degree	14 (6.8)	12 (3.8)
Residential radon exposure (Bq/m ³)		
<200	91 (52)	188 (69.6)
>200	84 (48)	82 (30.4)
Exposure to ETS at home in past 20 years		
Yes	95 (44.8)	144 (45.4)
No	117 (55.2)	173 (54.6)
Histological types		
Adenocarcinoma	164 (77.7)	
Squamous cell carcinoma	20 (9.5)	
Small-cell carcinoma	12 (5.7)	
Large-cell carcinoma	7 (3.3)	
Other histological types	8 (3.8)	
AAT mutations		
S		
Not present	157 (74.1)	220 (69.2)
Heterozygosis	48 (22.6)	95 (29.9)
Homozygosis	7 (3.3)	3 (0.9)
Z		
Not present	201 (94.8)	302 (95)
Heterozygosis	11 (5.2)	16 (5)
Homozygosis	0	0

ETS, environmental tobacco smoke; AAT, alpha-1 antitrypsin.

It can be observed that there is no apparent risk of lung cancer for heterozygous MS or MZ and neither for SZ patients. On the opposite, the adjusted risk for homozygous SS individuals is 4.64 (95% confidence interval [CI]: 1.08–19.92). When the analysis is restricted to women (Table 3), there is no significant effect for the different combinations of heterozygous MS, MZ, or SZ. For heterozygous SS women the risk of lung cancer is 7.58 (95% CI: 1.40–40.87).

Table 4 displays the results for the combination of the different AAT genotypes combined with the exposure to environmental tobacco smoke (measured as having lived with a smoker during the past 20 years). It can be observed that when the results are adjusted by age, gender, and residential radon exposure, homozygous SS individuals exposed to environmental tobacco smoke present a lung cancer risk of 12.10 (95% CI: 1.18–123.77), while those not exposed pose an OR

of 1.75 (95% CI: 0.23–13.11), although there were only two SS homozygous cases in this last category. It was not possible to analyze the relation between SS genotype and the risk of lung cancer for the different histological types because all SS lung cancer cases were adenocarcinomas. This information might suggest specificity for AATD for this histological type.

DISCUSSION

The results of this study show for the first time for never-smokers that SS homozygous individuals pose a four-fold lung cancer risk compared with those with the MM genotype. When the analysis is restricted to women the risk is seven times higher. We have also observed that the risk of lung cancer increases considerably for individuals with the SS genotype exposed to environmental tobacco smoke compared with those not exposed to environmental tobacco smoke. We have observed no effect for other AAT-deficient genotypes.

A very relevant aspect of our study is having included only never-smokers because we avoid possible biases caused by tobacco consumption on the results' interpretation. Individuals who are AAT deficient are more susceptible to environmental aggressions and tobacco is the main determinant of lung damage and it causes the appearance of lung emphysema and COPD.^{20,21}

We reviewed lung CT scans and lung function tests in our AATD lung cancer cases. No cases of emphysema were described, and only in three cases localized, nonextensive, bronchiectasias were described. Not all lung cancer cases had a lung function test available in their medical chart, but among those cases whose lung function test could be reviewed we only found three with an obstructive pattern. In our opinion, these data show that there is no apparent association between emphysema or COPD with lung cancer in our sample of never-smokers. Furthermore, should an obstructive pattern be present, much more than half of our AATD patients would have a spirometry. This aspect supports the lack of association between AATD and an obstructive pattern in never-smoking lung cancer patients.

The SS genotype implies a moderate AATD. The increase in the risk of lung cancer caused by environmental tobacco smoke for those SS homozygous could be explained because tobacco particles could attract neutrophils to lung alveoli in response. Neutrophils release proteases in the alveoli and the most important is neutrophil elastase, which has to be neutralized by AAT. In patients with AATD this antiprotease capacity is diminished which might increase the risk of lung damage.²²

AATD has two relevant characteristics. It is an infrequent genetic condition and this means that it is very difficult to perform studies with enough sample size to obtain results confirming or disregarding possible associations. It is also a very polymorphic gene and there exist ample variability with race and geography on the distribution of the different alleles. This fact makes difficult to generalize the results obtained by different studies.

Numerous studies have been published on the frequencies of normal (M) and deficient alleles (S and Z) and some of them in Spanish population. A study performed in Asturias,

TABLE 2. AAT Genotype and Risk of Lung Cancer

	Cases, n (%)	Controls, n (%)	OR (95%CI) ^a	p	OR (95%CI) ^b	p
AAT						
MM	149 (70)	208 (65.4)	1 (-)		1 (-)	
MS	45 (21.1)	91 (28.6)	0.66 (0.41–1.05)	0.08	0.67 (0.42–1.08)	0.10
MZ	8 (3.8)	12 (3.8)	0.75 (0.27–21.09)	0.58	0.85 (0.30–2.40)	0.76
SZ	3 (1.4)	4 (1.3)	1.25 (0.27–5.78)	0.78	0.94 (0.20–4.48)	0.94
SS	7 (3.3)	3 (0.9)	3.38 (0.81–13.99)	0.09	4.64 (1.08–19.92)	0.04
ETS exposure						
No	117 (55.2)	173 (54.6)	-	-	1 (-)	
Yes	95 (44.8)	144 (45.4)	-	-	0.78 (0.52–1.18)	0.25
Radon exposure						
<200 Bq/m ³	91 (52)	188 (69.6)	-	-	1 (-)	
≥200 Bq/m ³	84 (48)	82 (30.4)	-	-	2.36 (1.60–3.58)	<0.01

^aOR adjusted by age and gender.^bOR adjusted by age, gender, ETS, and residential radon exposure (<200, >200 Bq/m³).

AAT, alpha-1 antitrypsin; OR, odds ratio; CI, confidence interval; ETS, environmental tobacco smoke.

TABLE 3. AAT Genotype and Lung Cancer Risk in Never-Smoking Women

	Cases, n (%)	Controls, n (%)	OR (95% CI) ^a	p	OR (95% CI) ^b	p
AAT						
MM	120 (69.8)	162 (64.8)	1 (-)		1 (-)	
MS	34 (19.8)	73 (29.2)	0.68 (0.40–1.16)	0.16	0.70 (0.41–1.21)	0.21
MZ	8 (4.6)	11 (4.4)	0.86 (0.30–2.44)	0.77	1.06 (0.36–3.07)	0.92
SZ	3 (1.7)	2 (0.8)	2.44 (0.39–15.15)	0.34	2.02 (0.31–13.01)	0.46
SS	7 (4.1)	2 (0.8)	5.02 (0.97–25.83)	0.05	7.58 (1.40–40.87)	0.02
ETS exposure						
No	85 (49.4)	121 (48.6)	(-)		1 (-)	
Yes	87 (50.6)	128 (51.4)	(-)		0.77 (0.49–1.21)	0.25
Radon exposure						
<200 Bq/m ³	85 (54.5)	155 (73.1)	(-)		1 (-)	
≥200 Bq/m ³	71 (45.5)	57 (26.9)	(-)		2.80 (1.74–4.51)	<0.01

^aOR adjusted by age.^bOR adjusted by age, ETS, and residential radon exposure (<200, >200 Bq/m³).

AAT, alpha-1 antitrypsin; OR, odds ratio; CI, confidence interval; ETS, environmental tobacco smoke.

Spain,²³ observed frequencies of PiS and PiZ of 100 and 20 per 1000 inhabitants, respectively. Other study performed in Barcelona²⁴ including 440 participants observed frequencies of 104 and 16 per 1000. The first study performed in Spanish population was performed in Oslo in 1968 and it included 378 sailors, most of them from Galicia.²⁵ It found frequencies of PiS and PiZ of 112 and 12 per 1000. Our study shows that the frequencies of the deficient alleles S and Z are higher than those described previously in Spain. We have not detected homozygous ZZ and the distribution of the other genotypes is similar between cases and controls with the exception of homozygous SS, whose frequency is higher in cases than control (3.3% vs. 0.9%). It is known that there is a gradient Northwest-Southeast in Spain regarding deficient AAT individuals and this fact could justify the higher prevalence of deficient alleles that we have observed in Galicia.²⁶ In a previous review published in 1998 on the frequencies of deficient alleles, the highest rates of S mutations were observed

in Galicia and Portugal. The authors suggested that probably S mutation was originated in this geographical area in an unknown date.²⁷ We should also highlight that the available studies have not used the genotyping technology of our study and allele frequencies have been estimated previously using the phenotype,^{23,24,28} which is a less reliable method.

Environmental tobacco smoke has been classified as a human carcinogen^{29,30} and this study suggests a possible interaction between this exposure and AATD, but only for homozygous SS. Five of seven SS individuals have been exposed to environmental tobacco smoke for more than 20 years and lung cancer risk for them is 12.10 (1.18–123.77) while in those not exposed (*n* = 2) the risk is not statistically significant 1.75 (0.23–13.11).

There are various carcinogenic mechanisms that have been proposed for lung cancer development in AATD individuals. These are mainly derived from the excess of neutrophil elastase, which could facilitate tissue damage and air trapping

	Not exposed to ETS					Exposed to ETS				
	Cases, n (%)	Controls, n (%)	OR (95% CI) ^a	p	OR (95% CI) ^b	Cases, n (%)	Controls, n (%)	OR (95% CI) ^a	p	OR (95% CI) ^b
AAT										
MM	81 (69.2)	109 (63.0)	1 (-)		1 (-)	68 (71.6)	98 (68.1)	1 (-)		1 (-)
MS	28 (23.9)	53 (30.6)	0.63 (0.35–1.15)	0.13	0.68 (0.37–1.25)	17 (17.9)	38 (26.4)	0.66 (0.31–1.41)	0.28	0.57 (0.26–1.26)
MZ	4 (3.4)	6 (3.5)	0.37 (0.07–1.93)	0.24	0.39 (0.07–2.05)	4 (4.2)	6 (4.2)	1.27 (0.32–4.97)	0.73	1.65 (0.41–6.69)
SZ	2 (1.7)	3 (1.7)	0.94 (0.15–6.02)	0.95	0.84 (0.13–5.42)	1 (1.1)	1 (0.7)	1.99 (0.12–33.88)	0.63	1.11 (0.06–19.19)
SS	2 (1.7)	2 (1.2)	1.42 (0.19–10.51)	0.73	1.75 (0.23–13.11)	5 (5.3)	1 (0.7)	7.32 (0.77–69.49)	0.08	12.10 (1.18–123.77)
Radon exposure										
<200 Bq/m ³	64 (40.4)	107 (72.3)	-		1 (-)	41 (46.6)	80 (66.1)	-		1 (-)
≥200 Bq/m ³	42 (39.6)	41 (27.7)	-		1.75 (0.99–3.07)	47 (53.4)	41 (33.9)	-		3.48 (1.83–6.64)

^aOR adjusted by age and gender.^bOR adjusted by age, gender, and residential radon exposure.

AAT, alpha-1 antitrypsin; OR, odds ratio; CI, confidence interval; ETS, environmental tobacco smoke.

favoring a longer exposure to carcinogens in the alveoli. It can also promote tumor progression through the tumor necrosis factor receptor signaling pathway,³¹ by inhibition of apoptosis. Neutrophil elastase can activate matrix metalloproteinases, a group of enzymes that have a role in tumor invasion and metastasis.³² Some studies have suggested that high levels of neutrophil elastase, main substrate of AAT, could have a role in lung carcinogenesis, not only in AATD but even in individuals with normal AAT concentration. Seric levels of neutrophil elastase are defined by ELA2 gen that have two known polymorphisms and they encode and produce a different amount of protein.^{33,34}

Other studies have observed that lung cancer risk increases in AATD individuals, but all of them included a high proportion of smokers and ex-smokers. Yang et al. observed a 13.4% of carriers of a deficient allele among cases and 7.8% among controls. In this study, being a carrier of one or two deficient alleles was associated with a lung cancer risk of 1.7 (95% CI: 1.2–2.4).¹⁸ Other study performed in Serbian population¹⁶ found a prevalence of deficient heterozygous alleles of 5.9% in cases and 3.7% in controls. Being a heterozygous-deficient carrier Z or S was associated with lung cancer risk (squamous cell histological type) of 4.51 (95% CI: 1.66–12.29), whereas no risk excess was observed for other histological types. We were not able to analyze other histological types because all homozygous SS were adenocarcinomas. This histological type comprised 77.7% of all cancer cases in our study.

All previously published studies have included a wide majority of ever-smokers and a very low number of never-smokers that have not been analyzed separately. It is known that protease–antiprotease imbalance can increase lung tissue damage in response to exposure to tobacco smoke but in never smoking people the relevance of this pathway is unclear. In fact, there is a high proportion of never-smokers with severe AAT deficiency (PiZZ) that does not develop pulmonary emphysema in their lifetime. This information suggests that more studies are necessary to explore the possibility of an alternative pathway for lung carcinogenesis in never-smoking AAT-deficient individuals.

This study has some limitations. The main one is the low number of deficient individuals (heterozygous and homozygous), but this limitation is common to all available studies. Other limitation is that we have not measured serum levels of AAT nor its main substrate, neutrophil elastase. Some authors have hypothesized that imbalance between AAT and neutrophil elastase may be critical in the causal pathway from tobacco smoke exposure to lung cancer development (33) but its specific role in the carcinogenesis in never-smokers is unknown. Very few studies have measured neutrophil elastase and this practice should be recommended in investigations evaluating AATD.

Regarding seric levels of AAT, it is well defined in the literature that S allele implies a moderate AAT deficiency with a consequent reduction of antielastase activity. We did not measure AAT levels due to logistic reasons. Many studies assessing AAT role have not also measured AAT dosage in serum and it is important to have its levels to have a better picture of the effect of AATD. We could take as a reference for

participants in our study the results of a previous study from Vidal et al done in Spanish population (24) where plasmatic levels of AAT associated with each genotype were: MM: 103–200 mg/dl, MS: 100–180 mg/dl, SS: 70–105 mg/dl, MZ: 66–120 mg/dl, SZ: 45–80 mg/dl, ZZ: 10–40 mg/dl. A last limitation is that we have not analyzed polymorphisms of other genes that might play a role in lung cancer onset.

Our study has also important advantages. It has included only never-smokers, a relatively high number of cases and controls, we have measured environmental tobacco smoke exposure and also residential radon exposure. There are no published studies on AATD with these characteristics. The most important advantage is that we have been able to include a relatively high sample size comprised of never-smokers, allowing assessing the effect of AAT-deficient alleles S and Z without confounding by tobacco consumption.

To conclude, the results of this study suggest that being a homozygous SS increases importantly the risk of lung cancer in never-smokers. This risk is higher for women and for individuals exposed to environmental tobacco smoke, suggesting a possible interaction. AATD is an under diagnosed condition and a potential deficiency should be considered for never-smoking lung cancer cases with adenocarcinoma.

REFERENCES

- Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2013. *Ann Oncol* 2013;24:792–800.
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893–2917.
- Torres-Durán M, Barros-Dios JM, Fernández-Villar A, Ruano-Ravina A. Residential radon and lung cancer in never smokers. A systematic review. *Cancer Lett* 2014;345:21–26.
- Torres-Durán M, Ruano-Ravina A, Parente-Lamelas I, et al. Lung cancer in never smokers. A case-control study in a radon prone area (Galicia, Spain). *Eur Respir J* 2014;44:994–1001.
- Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers—a different disease. *Nat Rev Cancer* 2007;7:778–790.
- Rudin CM, Avila-Tang E, Harris CC, et al. Lung cancer in never smokers: Molecular profiles and therapeutic implications. *Clin Cancer Res* 2009;15:5646–5661.
- Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic alfa1-globulin pattern of serum in alfa1-antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* 1963;15:132–40.
- Carrell RW, Lomas DA, Sidhar S, Foreman R. Alpha 1-antitrypsin deficiency. A conformational disease. *Chest* 1996;110:243S–247S.
- Pott GB, Chan ED, Dinarello CA, Shapiro L. Alpha-1-antitrypsin is an endogenous inhibitor of proinflammatory cytokine production in whole blood. *J Leukoc Biol* 2009;85:886–895.
- Subramaniam D, Virtala R, Pawlowski K, et al. TNF-alpha-induced self expression in human lung endothelial cells is inhibited by native and oxidized alpha1-antitrypsin. *Int J Biochem Cell Biol* 2008;40:258–271.
- Blanco I, Fernández-Bustillo E, de Serres FJ, Alkassam D, Rodríguez Menéndez C. PI*S and PI*Z alpha 1-antitrypsin deficiency: Estimated prevalence and number of deficient subjects in Spain. *Med Clin (Barc)* 2004;123:761–765.
- Blanco LE, de Serres FJ, Fernández-Bustillo E, et al. Alpha1-antitrypsin and fibromyalgia: New data in favour of the inflammatory hypothesis of fibromyalgia. *Med Hypotheses* 2005;64:759–769.
- Blanco I, Canto H, Flóres J, et al. Long-term augmentation therapy with alpha-1 antitrypsin in an MZ-AAT severe persistent asthma. *Monaldi Arch Chest Dis* 2008;69:178–182.
- Blanco I, Lara B, de Serres F. Efficacy of alpha1-antitrypsin augmentation therapy in conditions other than pulmonary emphysema. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:14.
- El-Akawi ZJ, Nusier MK, Zoughool FE. Relationship between alpha-1 antitrypsin deficient genotypes S and Z and lung cancer in Jordanian lung cancer patients. *Saudi Med J* 2006;27:181–184.
- Topic AS, Jelic-Ivanovic ZD, Spasojevic-Kalimanovska VV, Spasic SM. Association of moderate alpha-1 antitrypsin deficiency with lung cancer in the Serbian population. *Arch Med Res* 2006;37:866–870.
- Yang P, Wentzlaff KA, Katzmann JA, et al. Alpha1-antitrypsin deficiency allele carriers among lung cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:461–465.
- Yang P, Sun Z, Krowka MJ, et al. Alpha1-antitrypsin deficiency carriers, tobacco smoke, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer risk. *Arch Intern Med* 2008;168:1097–1103.
- Buetow KH, Edmonson M, MacDonald R, et al. High-throughput development and characterization of a genomewide collection of gene-based single nucleotide polymorphism markers by chip-based matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:581–584.
- Mayer AS, Stoller JK, Vedral S, et al. Risk factors for symptom onset in PI*Z alpha-1 antitrypsin deficiency. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2006;1:485–492.
- Dimeo DL, Sandhaus RA, Barker AF, et al. Determinants of airflow obstruction in severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Thorax* 2007;62:806–813.
- Lomas DA, Parfrey H. Alpha1-antitrypsin deficiency. 4: Molecular pathophysiology. *Thorax* 2004;59:529–535.
- Blanco I, Fernández E, Rodríguez MC, Fernández A. Allelic frequency of the gene of alpha-1-antitrypsin in the general population in a county in Asturias. *Med Clin (Barc)* 1999;113:366–370.
- Vidal R, Miravittles M, Jardi R, et al. Study of the frequency of different phenotypes of alpha-1-antitrypsin in a population of Barcelona. *Med Clin (Barc)* 1996;107:211–214.
- Fagerhol MK, Tenfjord OW. Serum Pi types in some European, American, Asian and African populations. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1968;72:601–608.
- Blanco I, Fernández E. Alpha1-antitrypsin Pi phenotypes S and Z in Spain: An analysis of the published surveys. *Respir Med* 2001;95:109–114.
- Hutchison DC. Alpha 1-antitrypsin deficiency in Europe: Geographical distribution of Pi types S and Z. *Respir Med* 1998;92:367–377.
- Andrés Puertas MJ, Arranz Peña ML. Evaluation of alpha 1-antitrypsin phenotypes in Castilla-León: Study of a population of newborn infants. *Rev Clin Esp* 1989;184:106–108.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2004;83:1–1438.
- Environmental Protection Agency. Respiratory effects of passive smoking: Lung cancer and other disorders. EPA/600/6–90/006F. Washington, DC: EPA Office of Research and Development; 1992 [Internet]. Accessed January 3, 2015.
- Sun Z, Yang P. Role of imbalance between neutrophil elastase and alpha 1-antitrypsin in cancer development and progression. *Lancet Oncol* 2004;5:182–190.
- Shamamian P, Schwartz JD, Pocock BJ, et al. Activation of progelatinase A (MMP-2) by neutrophil elastase, cathepsin G, and proteinase-3: A role for inflammatory cells in tumor invasion and angiogenesis. *J Cell Physiol* 2001;189:197–206.
- Yang P, Bamlet WR, Sun Z, et al. Alpha1-antitrypsin and neutrophil elastase imbalance and lung cancer risk. *Chest* 2005;128:445–452.
- Topic A, Ljubic M, Nikolic A, et al. Alpha-1-antitrypsin phenotypes and neutrophil elastase gene promoter polymorphisms in lung cancer. *Pathol Oncol Res* 2011;17:75–80.

AQ6

AQ7



El cáncer de pulmón constituye un problema de salud pública a nivel mundial. Aunque el tabaco es el factor de riesgo fundamental para el desarrollo de la enfermedad, hasta un 20% de los casos en nuestro país se diagnostican en individuos nunca fumadores, siendo en este grupo la exposición a radón residencial uno de los principales factores de riesgo. En esta tesis se analiza la asociación entre el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón y la exposición a radón residencial en individuos nunca fumadores que residen en un área de alta exposición a radón, como es el noroeste de España. Se analizan también las características del cáncer de pulmón en esta población de nunca fumadores.